Aus dem Pathologischen Institut des
Rudolf - Virchow - Krankenhauses
(Krankenhausbetrieb von Berlin - Wedding)

Direktor: Professor Dr. med. Friedrich Stein

VERGLEICHENDE MORPHOLOGISCHE ANALYSE DER MARMORKNOCHEN-KRANKHEIT BEI ZWEI VERSCHIEDEN ALT GEWORDENEN GESCHWISTERKINDERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Jürgen Ebel
aus Berlin

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544720_0023

Aus dem Pathologischen Institut des
Rudolf-Virchow-Krankenhauses
(Krankenhausbetrieb von Berlin-Wedding)

Direktor: Professor Dr. med. Friedrich Stein

VERGLEICHENDE MORPHOLOGISCHE ANALYSE DER MARMORKNOCHENKRANKHEIT BEI ZWEI VERSCHIEDEN ALT GEWORDENEN GESCHWISTERKINDERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Jürgen Ebel
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Friedrich Stein

Korreferent: Professor Dr. med. H. Oeser

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 15. 6. 1978

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
MATERIAL UND METHODIK	8
KASUISTIK UND MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE (außer Skelettsystem)	9
MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE SKELETTSYSTEM	16
DISKUSSION	49
ZUSAMMENFASSUNG	63
LITERATURVERZEICHNIS	65

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung der Marmorknochenkrankheit (Syn. ALBERS-SCHÖNBERG-Erkrankung, Osteopetrosis, Osteosclerosis fragilis generalisata) durch den Röntgenologen ALBERS-SCHÖNBERG im Jahre 1904 sind über 400 Fälle bekannt geworden. Die letzte Zusammenstellung der bisher bekannten Erkrankungsfälle von MACHACEK aus dem Jahre 1959 erfaßt eine Gesamtzahl von 340.

Das Wesen der Marmorknochenkrankheit besteht in einer diffusen Verdichtung des Knochenskelettes, wobei die einzelnen Knochen unterschiedlich stark betroffen sein können, die Veränderungen jedoch stets symmetrisch ausgebildet sind.

Röntgenologisch bestehen eine generalisierte Osteosklerose mit zunehmendem Verlust der spongiösen Strukturen, eine Verdickung der Kortikalis sowie eine Einengung bzw. ein Verlust der Markhöhle. Häufig werden Formveränderungen der Knochen angetroffen, insbesondere eine Verdickung der Schädelbasis sowie keulenförmige Auftreibungen der langen Röhrenknochen im Bereich der Metaphysen. Weitere charakteristische röntgenologische Merkmale sind auffällige Längs- und Querstreifen in den Metaphysen, seltener der von HINKEL 1955 erstmalig beschriebene "bone in the bone".

Klinisch grenzt HARNAPP 1937 drei Typen der Marmorknochenkrankheit ab:

I. bösartige brüchige Osteosklerose mit Anämie
II. brüchige Osteosklerose ohne Anämie
III. gutartige familiäre Osteosklerose.

Die I. Form betrifft zumeist Kinder und Säuglinge und nimmt einen malignen, letalen Verlauf, während die Typen II und III der adulten Form der Marmorknochenkrankheit entsprechen und durch eine bessere Prognose und milderen Verlauf gekennzeichnet sind.

Bei der juvenilen Verlaufsform der Marmorknochenkrankheit stehen eine schwere, progrediente Anämie, eine hämorrhagische

Diathese, Leber-, Milz- und Lymphknotenvergrößerungen als Ausdruck einer extramedullären Blutbildung, eine erhöhte Knochenbrüchigkeit sowie eine Neigung zu Knocheneiterungen und zu Karies im Vordergrund.
Infolge der Einengung der Foramina an der Schädelbasis wird in ca. 30% aller Fälle eine Optikusatrophie beobachtet (MACHACEK 1959), ferner können Nystagmus, Exophthalmus, Hypertelorismus, Hörverlust, Fazialisparesen sowie ein Hydrozephalus auftreten. Das Längenwachstum ist meist verzögert.
Dagegen verläuft die adulte Form der Marmorknochenkrankheit symptomenarm und wird oft nur zufällig anläßlich einer röntgenologischen Routineuntersuchung diagnostiziert. Anämie, Leber-, Milz- und Lymphknotenvergrößerungen sind seltener, häufig besteht aber eine Neigung zu Knochenfrakturen.
Ausführliche Schilderungen der klinischen Symptomatologie finden sich bei HARNAPP 1937, HINKEL 1955 und McCUNE 1934.
Die Marmorknochenkrankheit ist eine hereditäre Erkrankung, wobei die juvenile, letale Verlaufsform einem rezessiven mono- bzw. polyphänen Erbgang unterliegen und die adulte Verlaufsform dominant, mono- bzw. polyphän vererbt werden soll (SCHINZ, zit. nach COCCHI 1950). WEICKER 1958 hingegen nimmt einen dimer dominanten Erbgang an.
In fast 50% aller bisher bekannt gewordenen Fälle bestand eine Blutsverwandschaft der Eltern (HINKEL 1955) bzw. der Großeltern. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Die Aetiologie der Marmorknochenkrankheit ist bisher ungeklärt, auch besteht keine einheitliche Meinung über die formale Genese. Eine kausale Therapie ist bisher nicht bekannt.
Bei der Durchsicht der Literatur fällt auf, daß sich die weitaus meisten Veröffentlichungen mit klinischen, röntgenologischen, biochemischen Aspekten und in jüngerer Zeit auch tierexperimentellen Untersuchungen befassen, dagegen vergleichsweise wenige morphologische Studien vorliegen. Diese Arbeiten wiederum sind in ihrer Wertigkeit durchaus

unterschiedlich zu beurteilen, da eingehende morphologische Untersuchungen aufgrund einer vollstandigen Sektion nur vereinzelt vorliegen, die Mehrzahl der Autoren vielmehr einzelne Knochen oder Knochengewebsproben untersucht hat, welche zudem von Patienten verschiedener Lebensaltersstufen entstammten. Die Autoren kommen teilweise zu unterschiedlichen, ja divergierenden Ergebnissen und Schlußfolgerungen. Vergleichende morphologische Untersuchungen an Geschwisterkindern sind bisher nur zweimal vorgenommen worden (KRAUSPE/MEYER in BÖHNKE 1954 und UEHLINGER 1949).
SUNDAL 1951 berichtete zwar gleichfalls über zwei Geschwisterkinder, die morphologischen Befunde sind jedoch nur in Kurzform wiedergegeben.
Die Tabelle A gibt einen Überblick über bisher veröffentlichte morphologische Arbeiten über die Marmorknochenkrankheit.
Die teilweise widersprüchlichen Befunde und die unterschiedlichen Schlußfolgerungen der Untersucher lassen es gerechtfertigt erscheinen, zwei weitere Fälle von Marmorknochenkrankheit zu analysieren:
bei zwei 18 Monate bzw. 7 Wochen alt gewordenen Geschwisterkindern wurde untersucht, welche Übereinstimmungen und Unterschiede in der morphologischen Ausprägung der Erkrankung bestanden und inwieweit diese Hinweise auf die Morphogenese erlaubten oder zur Deutung und zum Verständnis divergierender Befunde anderer Untersucher beitragen könnten.

Tabelle A

Verzeichnis über bisher vorliegende und dieser Dissertation zugrunde gelegten morphologischen Arbeiten über die Marmorknochenkrankheit unter Berücksichtigung des Alters der Erkrankten, des Ortes der Gewebsuntersuchung sowie der Zahl der Osteoklasten und der Osteoblasen

Autor	Jahr	Alter	vollst. Sektion	PE	Material	OK	OB
AßMANN	1935	25 J.	+			?	?
BÖHNKE	1954	3 Mon.	+			(+)	?
(KRAUSPE/MEYER)	1954	10 Mon.	+				
BONUCCI	1975	5 Mon.	-	+	Rippe	+	+
CLAIRMONT	1924	35 J.	-	+	Rippe	+	+
CLIFTON	1938	5,5 J.	-	+	Tibia/ Rippe	-	-
COHEN	1951	32 Mon.	+			?	+
v. CREVELD	1939	9 Tage	+		Wirbel	?	?
CZITOBER	1971	Erwachs.	-	+	?	++	?
DIJKSTRA	1935	3 J.	+			?	?
DUX	1972	8,2 J.	+		(Kurzbeschr.)	?	?
ENELL	1958	11 J.	-	+	Rippe (Kurzbeschr.)	?	?
ENGFELDT	1954	3 J.	-	+	Rippe (Ø Histo.)		
	1954	5 Mon.	+		(Ø Histo.)	?	?
	1960	11,5 J.	+			+	+
ENTICKNAP	1954	41 J.	+		(Kurzbeschr.)	?	?

Autor	Jahr	Alter	vollst. Sektion	PE	Material	OK		OB
FERBERT	1973	28 J.	-	+	?	++		?
FITCH	1973	Totgeb.	+			?		-/+
GAMSU	1961	8 Woch.	+			?		?
	1961	6 J.	+			?		?
GERSTEL	1937	3,9 J.	+			?	(+)	?
HÄSSLER	1933	1 J.	+			-	(+)	+
HARNAPP	1937	4,5 J.	-	+	Sternum (Kurzbeschr.)	?		+
HASENHUTTL	1962	27 J.	-	+	Os oleum	?		?
HEIDGER	1936	58 J.	+			-		-
HEINE	1941	80 J.	+			-	++	++
HERTING	1971	4 Mon.	+			++		?
KING	1973	6 J.	-	+	Femur	?		?
KNEAL	1951	4 Mon.	-	+	Femur	-/+		+
KOPYLOW	1929	20 J.	-	+	Clavicula	(+)		++
KRAMER	1939	3 Mon.	+			++		?
KRAUS	1925	3 J.	+			++		-
KUDRJAWTZEWA	1930	10 J.	-	+	Femur	+		-
LAUBMANN	1936	25 J.	+			?		-/+
LAUTERBURG	1928	33 J.	-	+	Rippe	-		-/+
MATERNA	1956	8,4 J.	+			(++)		?
MERZ	1970	Erwachs.	-	+	Os ileum	++		?
NADOLNY	1924	4 Mon.	+			-	(+)	+/++

Autor	Jahr	Alter	vollst. Sektion	PE	Material	OK		OB
PEASE	1931	8,5 Mon.	+			++		-/+
PINES	1946	1,6 J.	+			-	(+)	-/+
REICHE	1929	49 J.	+ (partielle)		Rippe/ Sternum	?		?
REIFFENSTUHL	1953	15 Min.	-			-		-/+
SCHMIDT	1907	1 Tag	+			+		+
	1927	56 J.	+			-		-
SCHULZE	1921	11 J.	+			-		+ flach
SEIGMAN	1950	21 J.	-	+	Os ileum (Kurzbeschr.)	?		?
SOLCIA	1968	3 Mon.	+			-	-/+	+
SUNDAL	1951	5 Mon.	+		(Kurzbeschr.)	-		++
		5 Mon.	+		(Kurzbeschr.)	-		++
UEHLINGER	1949	4,6 J.	+			-		?
	1949	4,3 J.	+			-		?
ZAWISCH	1947	11 Mon.		+	Femur/ Rippe	+		-/+ flach

Zeichenerklärung:

-	=	nicht vorhanden	++	=	häufig
-/+	=	selten	?	=	keine Angaben
(+)	=	lokalisiert vorhanden	OK	=	Osteoklasten
+	=	vorhanden	OB	=	Osteoblasten

Tabelle B

Osteoklasten	< 1 J.	1-5 J.	6-10 J.	11-20 J.	> 20 J.
++	3	1	-	-	4
+	3	-	1	1	-
(+)	3	3	1	1	-
-/+	2	-	-	-	-
-	3	3	-	1	3

Häufigkeit der Osteoklasten in verschiedenen Lebensaltersstufen bei Marmorknochenkrankheit unter Berücksichtigung der in Tabelle A aufgeführten Arbeiten (uneinheitliches Knochenmaterial, teilweise unvollständige Angaben der Autoren über die Osteoklastenzahl).

Osteoblasten	< 1 J.	1-5 J.	6-10 J.	11-20 J.	> 20 J.
++	2	-	-	1	2
+	5	3	-	3	-
(+)	-	-	-	-	-
-/+	4	1	-	-	2
-	-	2	1	-	2

Häufigkeit der Osteoblasten in verschiedenen Lebensaltersstufen bei Marmorknochenkrankheit unter Berücksichtigung der in Tabelle A aufgeführten Arbeiten (uneinheitliches Knochenmaterial, teilweise unvollständige Angaben der Autoren über die Osteoblastenzahl).

Material und Methodik

Unter Berücksichtigung klinischer und röntgenologischer Befunde sowie aufgrund der Autopsieergebnisse erfolgten vergleichende morphologische Untersuchungen.
Neben den parenchymatösen Organen wurde besonders eingehend das Knochensystem untersucht. Nach ausreichender Fixierung in 10% Formalinlösung und Entkalkung in EDTA wurden von der Schädelkalotte, der Schädelbasis, den Wirbelkörpern, den Rippen und den Femores histologische Schnittpräparate einschließlich Großflächenschnitte angefertigt und nach folgenden Methoden gefärbt: Hämatoxylin-Eosin; Azan; Gomöri; PAS; Alcian blau.
Von einem Teil des unentkalkt in Methacrylat eingebetteten Knochengewebes wurden am Hartschnittmikrotom Semidünnschnitte angefertigt und nach folgenden Methoden gefärbt: Hämatoxylin-Eosin; Azan; Masson-Goldner-Trichrom.
Die Präparate wurden licht- und polarisationsoptisch untersucht. Durch histologisch-morphometrische Zählung wurde der Gehalt an Osteoklasten bestimmt.

K a s u i s t i k

Bei den beiden in Berlin geborenen Kindern Emine A. und Mehmet A. handelt es sich um Geschwisterkinder in Deutschland lebender türkischer Eltern. Beide Elternteile sind gesund, jedoch miteinander blutsverwandt (Cousin und Cousine I. Grades). Zwei weitere Kinder der Eltern sind gesund.

E m i n e A.

Emine wurde am 9. 3. 1970 nach komplikationsloser Schwangerschaft und normalem Geburtsverlauf termingerecht geboren. Das Geburtsgewicht betrug 2860 g, die Körperlänge 50 cm. Nach unauffälliger körperlicher Entwicklung während der ersten vier Lebenswochen mußte wegen einer Trinkschwäche, Erbrechens und Dyspepsie die erste stationäre Behandlung erfolgen.
Die k l i n i s c h e U n t e r s u c h u n g ergab einen großen Schädel mit prominenten Frontal- und Parietalhöckern, eine weit offene große Fontanelle, klaffende Schädelnähte, eine Protrusio bulbi, einen Hypertelorismus sowie einen Horizontalnystagmus. Das Abdomen war meteoristisch gebläht, die Leber 2 cm unterhalb des Rippenbogens, die Milz am Rippenbogen tastbar. Blutuntersuchungen ergaben eine leichte Anämie von ca. 11 g% Hb, Leukozytenzahlen zwischen 10000 und 15000/mm^3 sowie vereinzelte Normoblasten im peripheren Blut.
R ö n t g e n o l o g i s c h bestanden, retrospektiv betrachtet, diskrete Zeichen einer Osteosklerose.
Ein Infekt der oberen Luftwege sowie ein Soorbefall der Mundschleimhaut heilten erst nach langwieriger Behandlung, gleichermaßen zeigte ein Panaritium am 5. Finger der linken Hand auch nach zweimaliger Inzision und trotz hochdosierter antibiotischer Therapie eine schlechte Rückbildungstendenz.
Die Diagnose einer M a r m o r k n o c h e n k r a n k h e i t wurde im vierten Lebensmonat gestellt, als sich Emine erneut in stationärer Behandlung befand. Dieses Mal befand sich das Kind in einem schwerkranken Zustand. Das Abdomen war aufgetrieben, die Leber und Milz weit unterhalb der Rippenbögen tastbar. Es bestand eine ausgeprägte Anämie von ca. 6-7 g% Hb sowie eine Thrombozytopenie von ca. 120000 bis 22000/mm^3 mit den Zeichen einer vermehrten Blutungsbereitschaft in Form von Nasen- und Hautblutungen. Bei normalen Gesamtleukozytenzahlen fanden sich im Blutausstrich unreife Zellen der Erythro- und Myelopoese. Die Retikulozytenzahl war zeitweilig auf 112 o/oo erhöht. Serumkalzium, Serumphosphor, sonstige Elektrolyte, alkalische Phosphatase, Serumeiweiß, Leberfermente, Harnstoff und Kreatinin lagen innerhalb der Normgrenzen. Elektrophorese und Immunelektro-

phorese waren unauffällig, der Serumkalzitoninspiegel normal, der Parathormonspiegel im Serum erniedrigt. Bei der Tibia- und Beckenkammpunktion wurde wenig Material gewonnen, dieses zeigte eine "aktivierte, reifungsgestörte Erythropoese, insgesamt jedoch eine Markhypoplasie mit relativem Überwiegen der Erythropoese".
Die R ö n t g e n b e f u n d e waren typisch für eine Marmorknochenkrankheit: alle Knochen zeigten eine schwere, symmetrische, allgemeine Osteosklerose mit Verlust der Knochenstrukturen, keulenförmige Deformierungen der langen Röhrenknochen mit Verlust der Markhöhlen, eine Querbänderung der distalen Femurmetaphysen, später auch innerhalb der distalen Metaphysen von Radius und Ulna, "sandwich"-artige Wirbelkörper, eine deutliche Verdichtung und Verplumpung der Schädelbasis bei anfangs nur leicht, später auch deutlich verdickter Schädelkalotte (Abb. 1, 2 und 3).

Abb. 1: E m i n e A.

Röntgenaufnahme des Schädels; 5. Lebensmonat. Osteosklerose des Schädels mit Schwerpunkt im Bereich der Schädelbasis und der Orbitalbögen; beginnende Verdickung der Schädelkalotte.

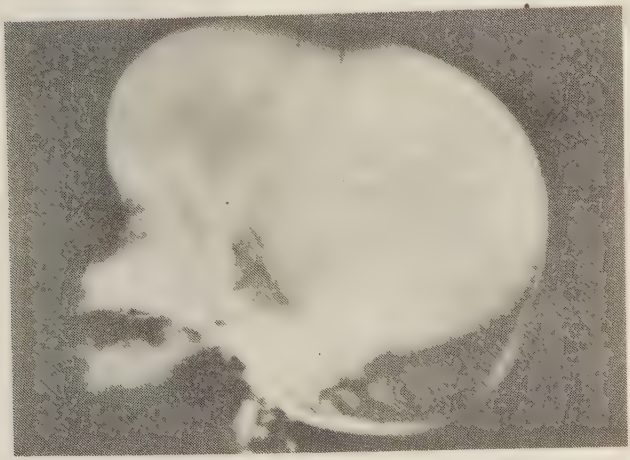


Abb. 2: E m i n e A.

Röntgenaufnahme des Schädels; 12. Lebensmonat. Weitere Zunahme der Osteosklerose im Bereich der Schädelbasis und besonders auch im Bereich der Schädelkalotte.

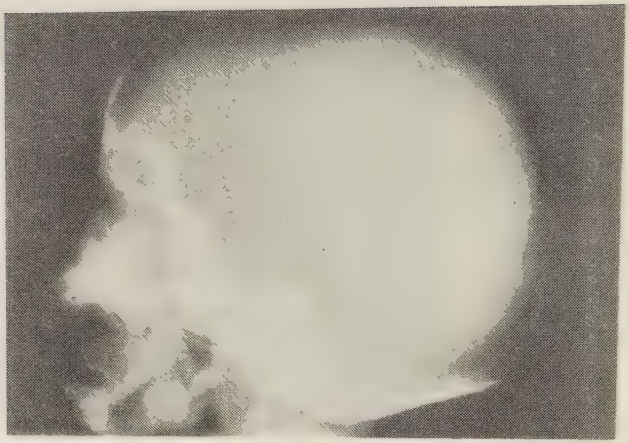


Abb. 3: M e h m e t A.

Röntgenaufnahme des Schädels; 6. Lebenswoche. Deutliche Osteosklerose der (enchondralen) Schädelbasis; weniger stark ausgeprägte Osteosklerose der (desmalen) Schädelkalotte.

Abb. 4.: E m i n e A.

Röntgenaufnahme des rechten Armes; 12. Lebensmonat. Osteosklerose aller Knochen; keulenförmige Deformierung der distalen Radiusmetaphyse. Querbänderung der distalen Metaphysen von Radius und Ulna

Röntgenologische Vergleichsuntersuchungen an den Eltern und einem weiteren Geschwisterkind ergaben keine auf eine Marmorknochenkrankheit hinweisende Veränderungen.
Der klinische Verlauf war gekennzeichnet durch rezidivierte Bronchopneumonien und Pyodermien sowie eine zunehmende Dystrophie mit stark verzögertem Längenwachstum und Entwicklungsrückstand. Es kam zum völligen Verlust des Sehvermögens, während das Hörvermögen zumindest teilweise erhalten blieb. Zeitweilig wurden eine zerebrale Krampfbereitschaft und eine Opistotonushaltung des Kopfes beobachtet. Die große Fontanelle blieb weit offen. Die Zahnung setzte zeitgerecht ein.
Die Therapie bestand in einer symptomatischen Behandlung der Infektionen, der Anämie sowie in einem Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Hierdurch konnte jeweils vorübergehend eine Besserung des Allgemeinzustandes erreicht werden.
Nach jeweils kurzzeitigen Entlassungen in häusliche Pflege wurde Emine am 1. 10. 1971 erneut stationär aufgenommen und verstarb am gleichen Tag unter den Zeichen eines zentralen Versagens.
Die Leber war zuletzt 5 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar, die Milz reichte bis an die Symphyse.

Morphologische Untersuchungsergebnisse (außer Skelettsystem)

Leiche eines 18 Monate alten Mädchens mit fahl-blassem, leicht gelblichem Hautkolorit. Einzelne petechiale Blutungen in der Gesichtshaut und am Rumpf.
Auffallend großer, annähernd symmetrischer Schädel mit prominenten Jochbeinen und Stirnhöckern; Hypertelorismus und leichte Protrusio bulbi.
Organe: Starkes Ödem des 1000 g schweren Gehirns. Teils frischere, teils ältere, bräunliche, flächenhafte Blutungsherde sub- und intradural über beiden Großhirnhemisphären.
60 g schweres Herz mit blassem Myocard, kräftiger und dilatierter linker Kammer, leichtgradig dilatierter rechter Herzkammer und ohne Mißbildungen an den Herzklappen und den Gefäßen (histologisch: scholliger Zerfall und vacuolige Degeneration vieler Muskelzellen; zahlreiche Zellen mit Querstreifungsverlust; Endocardfibrose).
Stark vergrößerte, bis an die linke Bauchwand reichende, drei Querfinger unter dem Rippenbogen hervorragende 510 g schwere Leber (histologisch: Schwellung der Leberepithelzellen, angedeutete myeloide Metaplasie). Stark vergrößerte, bis in das kleine Becken reichende 320 g schwere Milz (histologisch: ausgeprägte myeloide Metaplasie; weitgehender Schwund der weißen sowie leichte Sklerosierung der roten Pulpa; verbreiterte Trabekel). Ubiquitäre, bis maximal haselnußgroße Lymphknoten von braunroter Farbe (histologisch: myeloide Metaplasie). 10 g schwerer Thymus (histologisch: auffälliges Fehlen der

Gliederung in Rinde und Mark; relativer Schwund oder Hypoplasie des lymphatischen Gewebes).
In beiden L u n g e n intrapulmonale Blutungsherde. Lungenödem (histologisch: Lungenblutungen; akute Stauung und Ödem, leichte Dystelektase). Unauffälliger M a g e n und D a r m . Normalgroße S c h i l d d r ü s e (histologisch: wechselnd kolloidreiches Parenchym, keine Vermehrung der parafollikulären Zellen).
Zwei stecknadelkopfgroße E p i t h e l k ö r p e r c h e n auffindbar (histologisch: überwiegend helle Hauptzellen; herdförmig auch dunkle Hauptzellen, einzelne oxyphile Zellen; unterschiedlich viele PAS-positive Granula). Lipoidarme N e b e n n i e r e n ; unauffälliges P a n k r e a s mit regelhafter histologischer Struktur. Glatte N i e r e n (histologisch: myeloide Metaplasie). Kleine H y p o p h y s e (histologisch: unauffällige Adenohypophyse ohne erkennbare Vermehrung der a-Zellen).

M e h m e t A.

Mehmet A., Bruder der Emine A., wurde am 9. 8. 1971 nach komplikationsloser Schwangerschaft und normalem Geburtsverlauf termingerecht geboren. Das Geburtsgewicht betrug 3400 g, die Körperlänge 52 cm. Aufgrund der Röntgenuntersuchung des Skelettsystems wurde die Diagnose einer Marmorknochenkrankheit wenige Tage nach der Geburt gestellt.
Die für eine M a r m o r k n o c h e n k r a n k h e i t charakteristischen röntgenologischen Knochenveränderungen wurden zu einem früheren Zeitpunkt als bei Emine erfaßt (Abb. 3).
Bei der erneuten stationären Aufnahme in der fünften Lebenswoche bestanden klinische Zeichen einer Pneumonie.
Der Schädel war quadratisch, die große Fontanelle weit und die Schädelnähte klafften. Es bestanden eine Protrusio bulbi, ein Hypertelorismus und ein Nystagmus.
Das Abdomen war aufgetrieben, die Leber 6 cm unterhalb des Rippenbogens, die Milz 5 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar. Es lagen eine Anämie von ca. 6 g% Hb, eine Thrombozytopenie von ca. 70000/mm^3 und Leukozytenzahlen von ca. 15000/mm^3 mit unreifen Zellen der Erythro- und der Granulopoese im Blutausstrich vor. Die Retikulozytenzahl war bis 92 o/oo erhöht.
Sämtliche Elektrolytwerde lagen innerhalb der Normgrenzen.
Mehmet A. verstarb am 1. 10. 1971, dem gleichen Tag wie seine Schwester Emine.

Morphologische Untersuchungsergebnisse (außer Skelettsystem)

Leiche eines 7 Wochen alten männlichen Säuglings. Blasses Hautkolorit, leicht vergrößerter Schädel.
Organe: Blässe der Haut und aller Organe.
Ödem des 605 g schweren G e h i r n s . 25 g schweres

H e r z mit kräftiger, stark dilatierter linker Kammer. Keine Mißbildungen an den Herzklappen und den Gefäßen. Ödem der L u n g e n ; Partielle Dystelektase, vereinzelte intrapulmonale und subpleurale Blutungen petechialer Art. Vergrößerte, 2 Querfinger unter dem Rippenbogen hervorragende, 240 g schwere L e b e r (histologisch: intrasinusoidale Blutbildungsherde). Vergrößerte, 75 g schwere M i l z mit dunkelroter, fleischiger Schnittfläche (histologisch: zahlreiche extramedulläre Blutbildungsherde). Generalisierte L y m p h k n o t e n vergrößerungen, in der parailiacalen Lymphknotenregion bis zu haselnußgroße Lymphknoten (histologisch: myeloide Metaplasie). 18 g schwerer T h y m u s (histologisch: deutliche Gliederung in Rinde und Mark). Vier stecknadelkopfgroße E p i t h e l k ö r p e r c h e n auffindbar (histologisch: soweit bei Autolyse erkennbar überwiegend helle Hauptzellen, die kleiner als bei Emine A. erscheinen und keine PAS-positiven Granula enthalten). Unauffällige S c h i l d d r ü s e (histologisch: kolloidarmes Parenchym, einzelne gruppenförmig angeordnete, insgesamt jedoch nicht vermehrte parafollikuläre Zellen). Unauffälliger M a g e n und D a r m . Glatte je 15 g schwere N i e r e n (histologisch: myeloide Metaplasie in der Nierenrinde und im perirenalen Fettgewebe). Schmale N e b e n n i e r e n (histologisch: myeloide Metaplasie in der Markzone). Kleine H y p o p h y s e (histologisch: keine Vermehrung der a-Zellen; strukturell intakte Adenohypophyse).

Skelettsystem

Makroskopische und mikroskopische Obduktionsbefunde

Mehmet A.: Makroskopie:

Die Schädelkalotte ist auf 5 mm verdickt und weist eine sehr feste Konsistenz auf; die große Fontanelle ist weit offen und mißt 4 bzw. 3 cm im Durchmesser. Die Kalottensägefläche erscheint bimssteinartig feinporig.
In der Kalotte zeichnen sich bis zu 3 cm im Durchmesser große rötliche Flecken ab; epidural sind Blutungsherde zu erkennen. Die Schädelbasis ist plump modelliert, grobwulstig, insbesondere fallen die wulstige Gestalt des Türkensattels und die Einengung der Sellagrube auf.
Die Femores sind besonders im Bereich der distalen Metaphyse deutlich verdickt, zeigen jedoch noch keine typische Keulenform (Abb. 5 und 7). An der Femursägefläche sind breite, unregelmäßige Epiphysenfugen sowie auffällig dichte, kegelförmig gestaltete innere Metaphysenzonen zu erkennen. Mehrere Querbänder sind abgrenzbar. Die Kortikalis ist deutlich verbreitert. In der nur gering verbreiterten Femurdiaphyse fehlt eine sekundäre Markhöhle.
Die distalen Epiphysenkerne sind angelegt und messen 9 mm im Quer- und 7 mm im Längsdurchmesser.
Der linke Femur weist eine subtrochantere Femurschaftfraktur mit Blutaustritten unter das benachbarte Periost auf.
Die Schnittflächen der Wirbelkörper und des Sternums sind von marmorharter Festigkeit.
Die Rippen zeigen eine knorpelige Beschaffenheit.

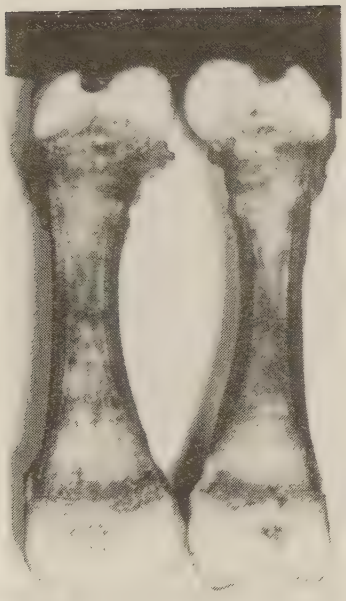


Abb. 5: Mehmet A. 7 Wochen
rechter Femur
Breite unregelmäßige Epiphysenfugen; Verdickung der Metaphysen; fehlende sekundäre Markhöhle in der Diaphyse. Dichte innere Metaphysenzonen. Verbreiterte Kortikalis. Distaler Epiphysenkern angelegt.

Abb. 6: Emine A. 18 Monate
rechter Femur
Bogenförmige, von Gefäßen durchbrochene proximale Epiphysenfuge mit subcorticalem Blutungsherd; glatte distale Epiphysenfuge. Keulenförmige Verdickung der distalen Metaphyse, dichte innere Metaphysenzonen mit mehreren Querbändern. Schmale Kortikalis. Schlanke Diaphyse ohne Markhöhle. Beide Epiphysenkerne angelegt.

Abb. 7: Mehmet A. 7 Wochen
Azan
rechter Femur
hist. Großflächenschnitt.
Unregelmäßige Epiphysenfugen mit größeren Gefäßen und breiten Knorpeldegenerationszonen. Kegelförmige, dichte, innere Metaphysenzonen mit kleinen, z.T. längs ausgerichteten Geflechtknocheninseln. Verbreiterte, aufgelockerte Kortikalis. Diaphysärer Geflechtknochen mit zentraler Aufhellung, jedoch ohne Markhöhle. Distaler Epiphysenkern angelegt.

Abb. 8: Emine A. 18 Monate
Azan
rechter Femur
hist. Großflächenschnitt.
Relativ glatte Epiphysenfugen mit einzelnen größeren Gefäßen und schmalen Knorpeldegenerationszonen. Dichte innere Zonen der keulenförmig verbreiterten Metaphyse; zahlreiche zu quer verlaufenden Linien ausgerichtete Geflechtknocheninseln; zahlreiche sog. Osteoklastenherde. Schmale Kortikalis mit Trümmerzonen. Diaphysärer Geflechtknochen ohne Markhöhle. Beide Epiphysenkerne angelegt.

Abb. 9: Mehmet A. Azan
Femurdiaphyse
Vergr. 3x

Gliederung in weitmaschige, aufgelockerte und verbreiterte Kortikalis sowie zentral aufgelockerte Diaphyseninnenzone.
Am oberen und unteren Bildrand innere Metaphysenzonen.

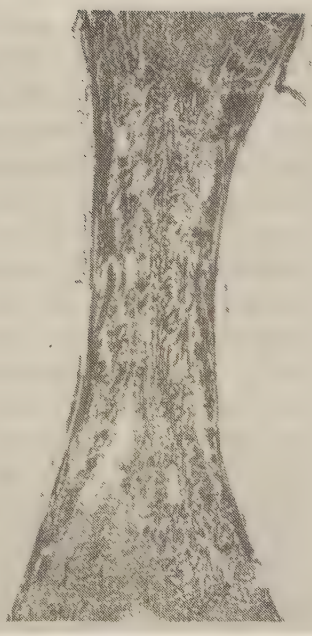


Abb. 10: Emine A. Azan
Femurdiaphyse
Vergr. 3x

Schmale Kortikalis.
Dichte, unregelmäßige diaphysäre Geflechtknochenzone.

Am oberen und unteren Bildrand innere Metaphysenzonen.

Mehmet A.: Mikroskopie:

Die knorpeligen F e m u r e p i p h y s e n zeigen histologisch einen gleichmäßig aufgebauten hyalinen Knorpel mit größeren Lückenbildungen, in denen Blutgefäße verlaufen. Die distalen Epiphysenkerne sind angelegt, das histologische Bild gleicht hier dem in der inneren metaphysären Knochenzone.
Sowohl die proximale als auch die distale E p i p h y s e n f u g e sind unregelmäßig konturiert und werden von größeren, meist gefäßführenden Lückenbildungen unterbrochen (Abb. 11). Die Knorpelwucherungszone, der Säulenknorpel und die Zone der Knorpelzelldegeneration sind auffallend breit, die Knorpelzellen stark balloniert. Im Gegensatz zur normalen Epiphysenfuge lassen sich eine Aufschließungs- und eine Verkalkungszone nicht voneinander abgrenzen, vielmehr setzt die Verkalkung unmittelbar in der Aufschließungszone ein. Im Bereich der Eröffnungszone erfolgt die Aufschließung der Knorpelzellräume durch ein reichlich Chondroklasten enthaltendes mesenchymales Gewebe (Abb. 11), wobei die zellfreie Knorpelgrundsubstanz zwischen den Knorpelzellreihen in auffälliger Weise persistiert und sich innerhalb der gesamten F e m u r m e t a p h y s e bis hin zum diaphysären Geflechtknochen in Form schlanker, längsgerichteter Bälkchen nachweisen läßt. Durch Eröffnung eines großen Teiles der Knorpelzellräume und Verschmelzung derselben miteinander entstehen polyzyklische Hohlräume, welche miteinander kommunizieren, teils mit einem gefäßführenden, faserarmen Mesenchym, teils nur mit Flüssigkeit gefüllt sind, teils auch als optisch leere Räume vorliegen. Diese zwischen den Knorpelgrundsubstanzbälkchen liegenden Hohlräume lassen eine endotheliale Auskleidung oder Basalmembran bzw. Gefäßwandäquivalente vermissen (Abb. 14, 15, 16). Abb. 17 zeigt, daß ein Teil der Chondrone nicht eröffnet ist, vielmehr bleiben die Knorpelzellhöfe erhalten. Bei gleichzeitig sichtbaren Degenerationserscheinungen an den Chondrozyten tritt eine deutliche Verdichtung und Verdickung der Zellhofgrenzen ein, vielfach wandeln sich die

Zellhöfe auch in homogene, dichte sog. Knochenkugeln (GERSTEL 1937) um. Die Knochenkugeln lassen sich, von Knorpelgrundsubstanz eingeschlossen, innerhalb der gesamten Femurmetaphyse bis zur Diaphysengrenze hin nachweisen, teils lassen sie auch hier noch zentrale Zelleinschlüsse erkennen, teils sind sie vollständig homogen oder schollig konturiert. Die kettenförmige Anordnung der Kugeln bzw. der zum Teil noch zellhaltigen, verdichteten Zellhöfe läßt vielfach noch die Herkunft derartiger Strukturen aus der Säulenknorpelzone erkennen.

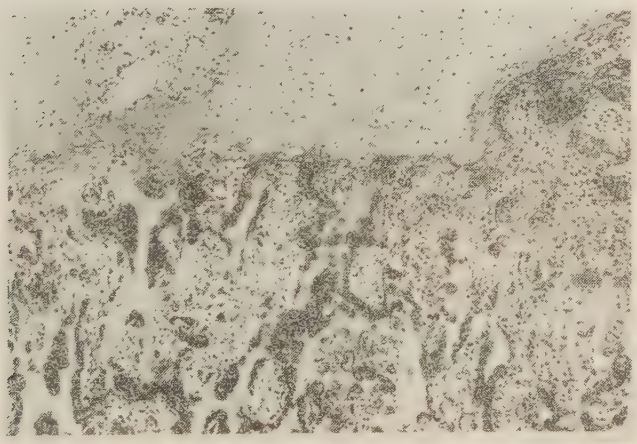


Abb. 11: Mehmet A. 7 Wochen
Femurepiphysenfuge
Azan, Vergr. 75 x

Unregelmäßige Epiphysenfuge mit Trümmerzone am rechten Bildrand. Chondroklastenreiches Mesenchym. Partielle Aufschließung der Knorpelzellräume und Persistenz der Knorpelgrundsubstanz. Beginn der Verkalkung in der Aufschließungszone.

Abb. 12: Emine A. 18 Monate
Femurepiphysenfuge
Azan, Vergr. 50x

Epiphysenfuge glatt. Parallel ausgerichtete, aus der Knorpelzone hervorgehende Marmorknochenbälkchen.

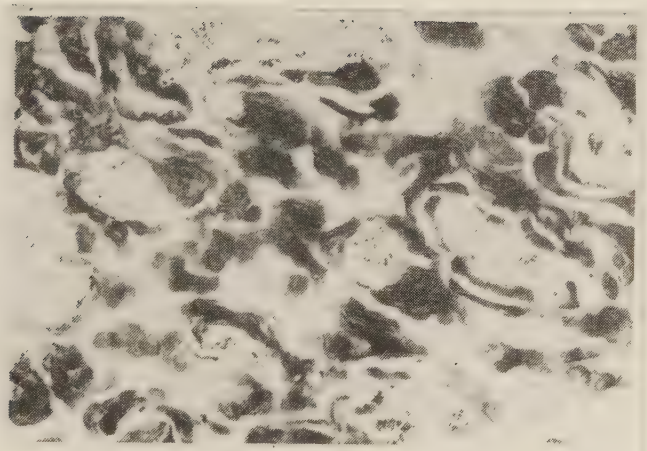


Abb. 13: Emine A. 18 Monate
Femurmetaphyse
Azan, Vergr. 125x

Breite Bälkchen aus persistierender Knorpelgrundsubstanz und ein- bzw. angelagerten Knochenhartsubstanzen. Relativ enge Markräume mit mesenchymalem Gewebe.

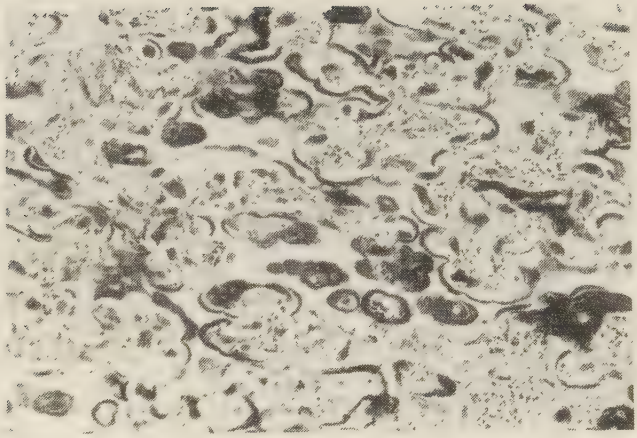


Abb. 14: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
Azan, Vergr. 125

System schmalerer Bälkchen aus persistierender Knorpelgrundsubstanz mit eingelagerten sog. Knochenkugeln und angelagerten Knochenhartsubstanzen. Markräume weiter und mit osteoklastenreichem Mesenchym angefüllt.

Abb. 15: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
Gomöri, Vergr. 125x

Zwischen den Marmorknochenbälkchen liegende, teils optisch leere, teils flüssigkeitsgefüllte Hohlräume.

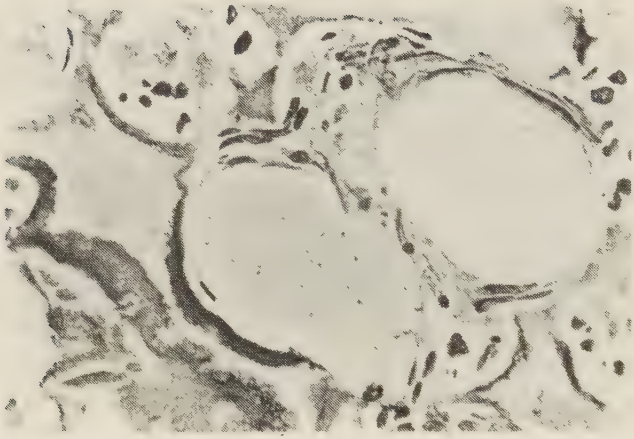


Abb. 16: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
Gomöri, Vergr. 500x

Wie Abb. 15 in stärkerer Vergrößerung:
Fehlende endotheliale Auskleidung.

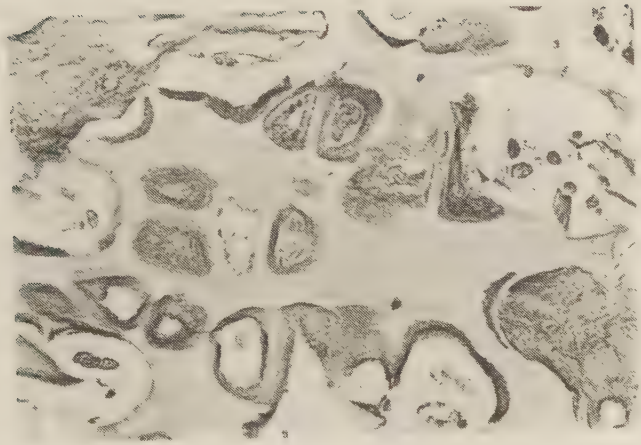


Abb. 17: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
Gomöri, Vergr. 500 x

Marmorknochenbälkchen aus persistierender Knorpelgrundsubstanz; partiell eröffnete Knorpelzellgruppen, teilweise von Knochenhartsubstanz vollständig ausgefüllt. Mehrere zum Teil zellhaltige sog. Knochenkugeln innerhalb der Knorpelgrundsubstanz.

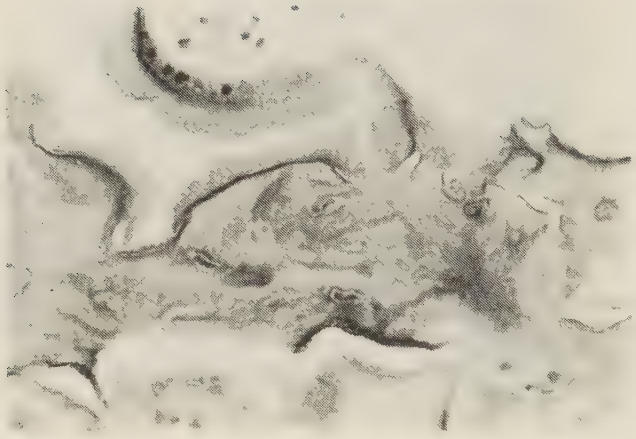


Abb. 18: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
PAS, Vergr. 500x

Vollständige Ausfüllung der Markräume durch Knochenhartsubstanzen, darin eingeschlossene, einzeln liegende Zellen. Nur vereinzelte Zelleinschlüsse in kettenförmiger Anordnung.

Den persistierenden Knorpelgrundsubstanzbälkchen sind schalenartig bzw. muschelförmig homogene Knochenhartsubstanzen angelagert, welche in unregelmäßiger Anordnung Zelleinschlüsse aufweisen, nur selten liegen Zelleinschlüsse in kettenförmiger Anordnung vor (Abb. 14, 17 und 18). Das färberische Verhalten der verdichteten Knorpelzellhöfe, der Knochenkugeln und der schalenartigen Knochenanlagerungen ist identisch. Diese dichten Knochensubstanzen stellen sich in der HE-Färbung stark acidophil, in der Azanfärbung dunkelblau, in der PAS-Reaktion positiv, in der Gomöri-Färbung stark argyrophil, in der Alcianblau-Färbung rosa sowie am unentkalkten Präparat in der Masson-Goldner-Trichrom-Färbung dunkelgrün dar und zeigen im polarisierten Licht bei gekreuzten Prismen eine Doppelbrechung (Abb. 21, 22), heben sich somit deutlich von der präexistenten, nicht doppeltbrechenden, in der HE-Färbung schwach acidophilen, in der Azanfärbung blaßblauen, in der PAS-Reaktion schwach positiven, in der Gomöri-Färbung schwach argyrophilen, in der Alcianblau-Färbung bläulichen und am unentkalkten Präparat in der Masson-Goldner-Trichrom-Färbung blaßgrünen Knorpelgrundsubstanz ab.

Das schlanke, lockere Maschenwerk des m e t a p h y s ä r e n F e m u r k n o c h e n s besteht folglich aus einem System persistierender Knorpelgrundsubstanzreste mit den darin eingeschlossenen kugelförmigen Knochengebilden sowie den muschelförmigen und schalenartigen Knochenanlagerungen, welche die dazwischen befindlichen Markräume zur Knorpelgrundsubstanz hin begrenzen, gelegentlich die Markräume auch gänzlich ausfüllen (Abb. 11, 14 - 18, 21, 22). Hämopoetisches Zellmark läßt sich nur vereinzelt in Form kleiner Zellinseln nachweisen. Überwiegend enthalten die Markräume ein faserarmes mesenchymales Gewebe, seltener liegen sie als optisch leere Räume oder mit Flüssigkeit angefüllt vor. Typische O s t e o b l a s t e n sind sehr selten zu sehen, zumeist finden sich mehr spindelförmige flache Mesenchymzellen in ungeordneter Lagerung. Osteoblastensäume fehlen vollständig.

Im Bereich der Epiphysenfuge ist eine starke O s t e o i d b i l d u n g zu erkennen, wobei das Osteoid teilweise in

typischen Säumen vorliegt, teilweise auch in größeren Seen anzutreffen ist. Gelegentlich ist eine Ausfüllung der in der Knorpelgrundsubstanz erhalten gebliebenen Knorpelzellräume mit Osteoid zu erkennen, anderenorts umgibt das Osteoid kokardenförmig die im Zentrum sichtbare Zelle (Abb. 19, 20). Weiter von der Epiphyse entfernt nimmt der Gehalt an Osteoidsäumen bzw. Osteoidseen ab.

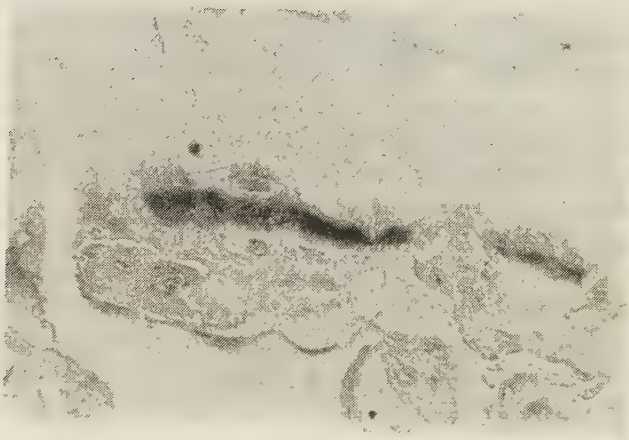


Abb. 19: Emine A. 18 Monate
Femurmetaphyse
Masson-Goldner-Trichrom
unentkalkt; Semidünnschnitt
Vergr. 500x

Osteoidsäume mit Osteoblasten und Osteoklasten.

Abb. 20: Emine A. 18 Monate
Femurepiphysenfuge
Masson-Goldner-Trichrom
unentkalkt; Semidünnschnitt
Vergr. 500x

Kokardenförmige Osteoidbildung innerhalb der Knorpelzellhöfe; Osteoidsäume mit Osteoblasten und Osteoklasten.

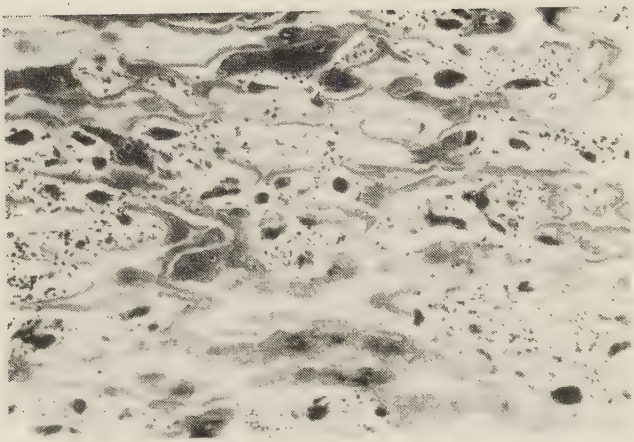


Abb. 21: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
Azan, Polarisation
Vergr. 125x

Doppelbrechung im Bereich der angelagerten bzw. eingelagerten Knochenhartsubstanzen. Keine Doppelbrechung der Knorpelgrundsubstanz.

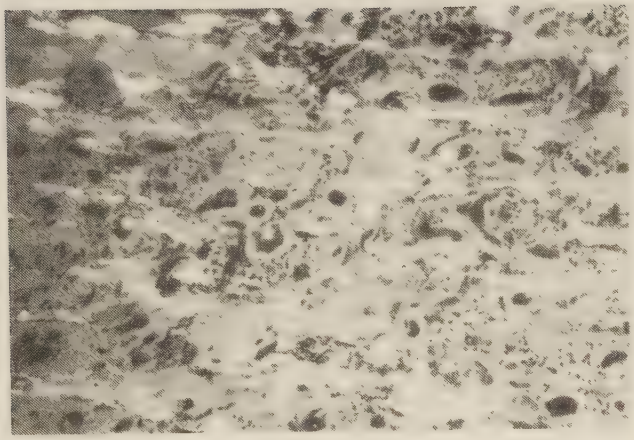


Abb. 22: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
Azan, Vergr. 125x

Gleicher Bildausschnitt wie Abb. 21 im nicht polarisierten Licht.

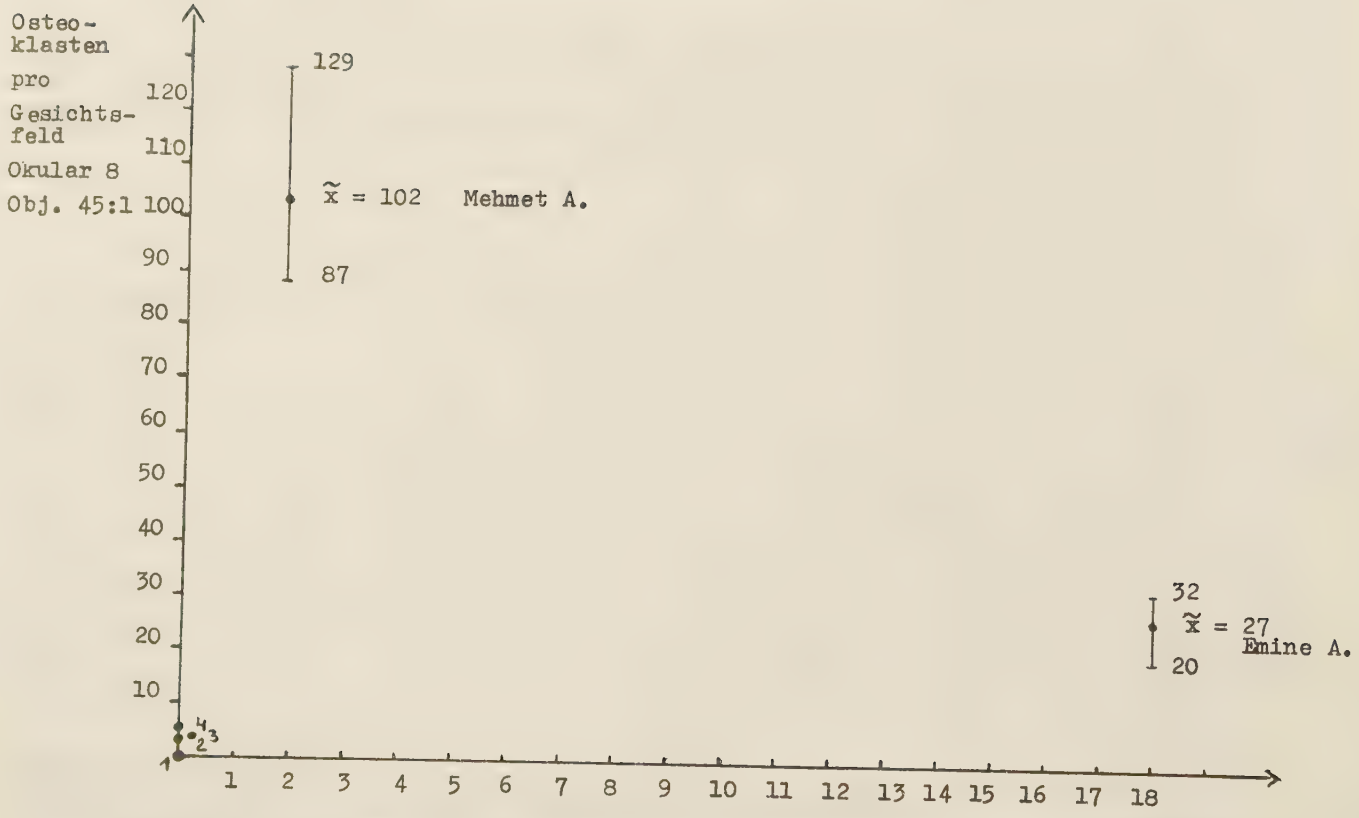
Mehrkernige C h o n d r o - und O s t e o k l a s t e n sind in der Epiphysengegend und innerhalb der gesamten Femurmetaphyse in großer Zahl nachweisbar; hierbei treten die Osteoklasten gerade dort zahlenmäßig hervor, wo die Knochenbälkchen besonders schmal und aus dem Verband gelöst sind. Die histologisch-morphometrische Bestimmung des Osteoklastengehaltes in der Femurmetaphyse ergibt eine mittlere Osteoklastenzahl von 104,8 pro Gesichtsfeld (Okular 8x; Objektiv 45:1), wobei die Osteoklastenzahl in der Epiphysenfuge in der gleichen Größenordnung liegt wie in der restlichen Metaphyse (Tabelle B und graphische Darstellung).

T A B E L L E B

Osteoklastengehalt in der enchondral verknöchernden Femurmetaphyse angegeben in n/Gesichtsfeld (Okular 8x; Objektiv 45:1) bei der Marmorknochenkrankheit

Osteoklasten-zahl	1	2	3	4	Mehmet 7 Wochen	Emine 18 Monate	Emine OK-reiche A.	Emine OK-arme A.
Feld 1	0	14	14	26	87	32	80	5
Feld 2	0	2	3	4	116	30	77	11
Feld 3	0	0	1	3	90	22	96	11
Feld 4	1	3	0	4	102	27	96	6
Feld 5	0	0	4	2	129	20	69	7
$\bar{x}$	0,2	3,8	4,4	7,8	104,8	26,2	83,6	8
$\tilde{x}$	0	2	3	4	102	27	80	7

Mehmet und Emine: Zwei Kinder mit Marmorknochenkrankheit.
Die beiden letzten Spalten repräsentieren besonders osteoklastenreiche und osteoklastenarme Areale bei Emine A.
Vergleichsknochen 1 - 4: Femurknochen neugeborener Kinder
Feld 1 - 5: Vorher festgelegte, vergleichbare Gesichtsfelder
$\bar{x}$: statistischer Mittelwert
$\tilde{x}$: statistischer Medianwert



Graphische Darstellung der Osteoklastenzahl/Gesichts feld bei zwei Fällen von Marmorknochenkrankheit (Mehmet A. und Emine A.) und vier Vergleichsknochen in Abhängigkeit vom Lebensalter. Angabe in statistischen Medianwerten.

Im Bereich der Epiphysenfugen und in den diaphysennahen Anteilen der Femurmetaphyse stellen sich kleine Inseln g e f l e c h t a r t i g e r Knochenstrukturen dar, welche sich teilweise zu längsgerichteten Bändern anordnen. In der Umgebung solcher Geflechtknocheninseln sind oft kleine Blutungsherde zu erkennen (Abb. 23, 24, 7).

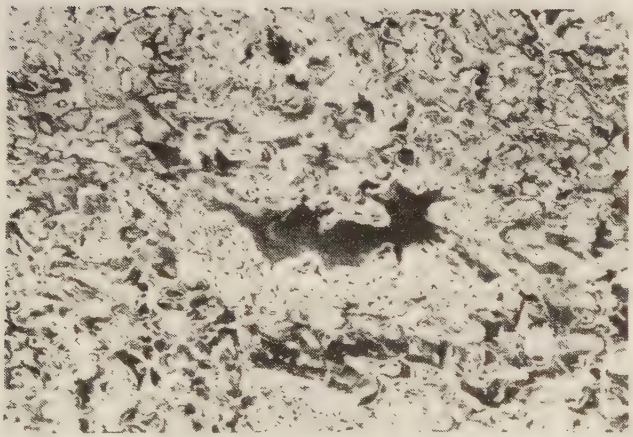


Abb. 23: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
Azan, Vergr. 30x

Inmitten typischer Marmorknochenbälkchen liegende Insel geflechtartiger Knochenstruktur. Weite Markräume mit zahlreichen Osteoklasten.

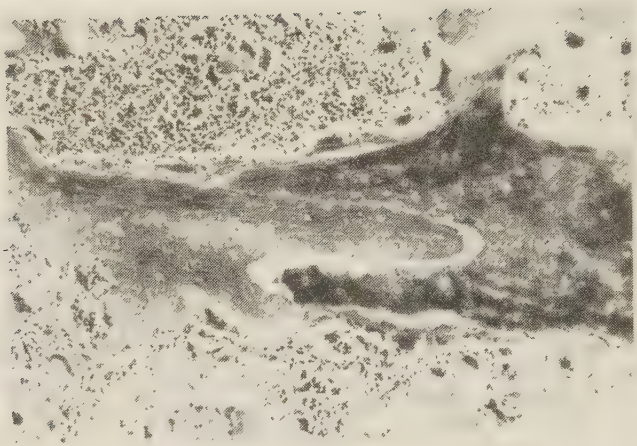


Abb. 24: Mehmet A. 7 Wochen
Femurmetaphyse
Azan, Vergr. 125x

Sog. Geflechtknocheninsel bei stärkerer Vergrößerung. Zahlreiche Osteoklasten und ein kleiner Blutungsherd.

Die K o r t i k a l i s im metaphysären Femuranteil ist breit und besteht aus einem lockeren Maschenwerk eines geflechtartigen Knochens, wobei eine Zweischichtung zu erkennen ist:

1. eine äußere subperiostale Schicht mit etwas breiteren Knochenbälkchen, zahlreichen angelagerten Osteoblasten sowie wenigen Osteoklasten und
2. eine innere, der enchondral gebildeten inneren Femurmetaphyse angrenzende Schicht aus schmalen Knochenbälkchen.

Hier finden sich sehr zahlreiche Osteoklasten und relativ wenige Osteoblasten. Das in den Markräumen der Kortikalis liegende Mesenchym enthält in der äußeren Schicht mehr und in der inneren Schicht weniger Fasern. In der gesamten Kortikalis, besonders aber in den epiphysennahen Abschnitten stellen sich Hämorrhagien dar, an einigen Stellen reichen diese bis in die innere metaphysäre Knochenzone hinein (Abb. 7). Knorpelgrundsubstanzreste sind in der Kortikalis nirgendwo anzutreffen.

Die F e m u r d i a p h y s e hebt sich deutlich von den Femurmetaphysen ab, weist keine sekundäre Markhöhle auf und ist aus einem in Längsrichtung angeordneten Bälkchensystem eines geflechtartigen Knochens aufgebaut (Abb. 7,9). Die stärkere Vergrößerung zeigt eine deutliche Schichtung in

1. eine kortikale Zone mit schlanken Bälkchen und weiten Maschen sowie faserreichem Mesenchym in den Markräumen und
2. eine innere Zone aus gröberen, längsgerichteten Knochenbälkchen und faserarmem Mesenchym in den Markräumen.

Die inneren Anteile der äußeren Zonen sowie die zentralen Anteile der inneren Zone wiederum heben sich durch eine stärkere Rarefizierung der Knochenbälkchen hervor. Hier finden sich sehr zahlreiche Osteoklasten, während in den subperiostalen Schichten nur wenige Osteoklasten anzutreffen sind. Osteoblasten liegen in typischen Säumen entlang der Knochenbälkchen innerhalb der gesamten

Diaphyse vor. Knorpelgrundsubstanzanteile sind nirgendwo anzutreffen. Hämopoetisches Zellmark ist nur vereinzelt sichtbar.

Der Vertikalschnitt durch den W i r b e l k ö r p e r zeigt eine knorpelige äußere Randzone und im Zentrum ein Maschenwerk stehengebliebener Knorpelgrundsubstanzreste mit zahlreichen eingelagerten, zum Teil zellhaltigen, perlschnurartig angeordneten sog. Knochenkugeln und den Knorpelgrundsubstanzresten schalenförmig angelagerten Knochenhartsubstanzen. Der Befund ist identisch mit dem Bild in der inneren Femurmetaphyse, nur sind die Maschen etwas enger als im Femur. Die Markräume enthalten ein faserarmes Mesenchym mit relativ zahlreichen Osteoklasten und ungeordnet liegenden, osteoblastenähnlichen Mesenchymzellen. Hämopoetisches Zellmark fehlt vollständig. Von einer Seite her ragt in diese zentrale Knochenzone vom Periost her ein schmaler Keil eines weitmaschigen, geflechtartigen Knochens hinein, in dessen Maschen zum Teil hämopoetisches Zellmark und zum Teil Fasermark liegt. Osteoblasten und Osteoklasten sind hier zahlreich vorhanden, gleichermaßen fällt der Gehalt an Blutgefäßen auf.

Die R i p p e n zeigen eine knorpelige Struktur; eine Verknöcherung hat noch nicht eingesetzt.

Die S c h ä d e l k a l o t t e ist aus geflechtartigem Knochen aufgebaut, der nur gelegentlich einen lamellären Umbau erfahren hat (Abb. 26). Die Markräume sind weit, in ihnen liegt teils hämopoetisches Zellmark, teils faseriges Mark. Osteoblasten und Osteoklasten sind häufig zu sehen. Unter dem Periost lassen sich einige Hämorrhagien erkennen.
Die enchondral verknöchernden Anteile der S c h ä d e l b a s i s gleichen bezüglich ihrer histologischen Struktur den übrigen enchondral verknöchernden Knochenzonen.

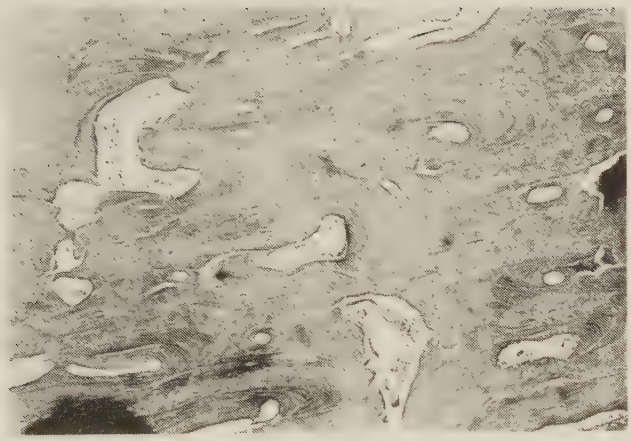


Abb. 25: Emine A. 18 Monate
Schädelkalotte
Gomöri, Vergr. 65x
Lamelläre Knochenstruktur mit engen Markräumen.

Abb. 26: Mehmet A. 7 Wochen
Schädelkalotte
Gomöri, Vergr. 65x

Schmale Bälkchen eines geflechtartigen Knochens mit weiten Markräumen. Lockeres Mesenchym ohne nennenswerte Hämopoese.

Skelettsystem

Makroskopische und mikroskopische Obduktionsbefunde

Emine A.: Makroskopie:

Die Schädelkalotte ist annähernd rechteckig geformt, auf 6-8 mm verdickt und von sehr fester Konsistenz. Die Sägefläche erscheint eigentümlich glasig, eine Gliederung in Lamina externa, Diploe und Lamina interna ist nicht wahrzunehmen. Die große Fontanelle ist weit offen und mißt 6 bzw. 5 cm im Durchmesser.
Das Relief der Schädelbasis ist grobwulstig und plump, insbesondere fallen der flache Türkensattel und die eingeengte Sellagrube auf. Die Hypophyse erscheint atrophisch. Das Dorsum sellae ist wulstartig verdickt. Die Foramina der Schädelbasis, insbesondere die Canales nervi optici sind eng. Die Sägefläche des Keilbeinkörpers ist marmorhart und nahezu homogen.

Die Femores (Abb. 6, 8) sind im Bereich beider Metaphysen, besonders jedoch der distalen, keulenförmig verdickt, die Diaphyse hingegen von normalem Durchmesser. Beide Epiphysenkerne sind angelegt. Der proximale Epiphysenkern mißt 7 mm im Durchmesser, der distale Epiphysenkern mißt 18 mm im queren und 11 mm im Längsdurchmesser. Die knorpeligen Epiphysen sind unauffällig, der Femurhals ist leicht verkürzt. Die proximale Epiphysenlinie weist einen bogenförmigen Verlauf auf und ist von einzelnen Fissuren und Blutungsherden durchbrochen, die besonders subkortikal ausgeprägt sind.
Die distale Epiphysenlinie erscheint glatter.
Den Epiphysenfugen schließen sich kompakte, scheckig gerötete, innere Knochenzonen an, welche sich kegelförmig zur Diaphyse hin verjüngen, gegen diese bogenförmig und scharf abgegrenzt sind und keinerlei spongiöse Strukturen aufweisen. Mehrere quer verlaufende Bänder lassen sich abgrenzen. In Schaftmitte, zwischen den beiden kegelförmigen, inneren, metaphysären Knochenzonen liegt der dichte Diaphysenknochen; eine sekundäre Markhöhle ist nicht

vorhanden. Die K o r t i k a l i s ist schmal und an der Innenseite im proximalen Metaphysenbereich von rötlichen Herden durchbrochen. Das Periost läßt sich leicht von der knöchernen Unterlage abheben.

Das S t e r n u m und die R i p p e n sind mit dem Messer leicht schneidbar.

Emine A.: Mikroskopie:

Die aus hyalinem Knorpel aufgebauten F e m u r e p i p h y s e n zeigen histologisch kleine Lückenbildungen mit darin verlaufenden Blutgefäßen. Der proximale und der distale Epiphysenkern sind vorhanden und gleichen bezüglich ihrer Struktur der inneren Zone der Femurmetaphyse.
Die bogenförmige p r o x i m a l e E p i p h y s e n l i n i e wird von einzelnen in Längsrichtung verlaufenden größeren Blutgefäßen durchbrochen und weist im subperiostalen Anteil einen größeren und mehrere kleinere Blutungsherde auf, während die distale Epiphysenlinie regelmäßiger, schmal und scharf begrenzt ist. Die Zonen des wuchernden Knorpels und des Säulenknorpels sind schmaler als bei Mehmet A.; auch hier lassen sich im Gegensatz zur normalen Epiphysenfuge Aufschließungs- und Verkalkungszone nicht voneinander abgrenzen (Abb. 12).

Der enchondral gebildete m e t a p h y s ä r e F e m u r k n o c h e n zeigt wie bei dem jüngeren Kind die gleichen Bälkchen aus nicht resorbierter Knorpelgrundsubstanz mit eingelagerten, teilweise noch zellhaltigen sog. Knochenkugeln und muschelförmig bzw. schalenartig angelagerten, homogenen Knochenmassen. Das färberische Verhalten der unterschiedlichen Knochenstrukturen ist identisch mit dem bei dem jüngeren Kind.
Unterschiedlich ist jedoch die Breite der atypischen Knochenbälkchen und, hieraus resultierend, die Weite der Markräume. Während bei Mehmet A. ein weitmaschiges Bälkchensystem vorliegt, sind die Bälkchen hier in der Regel

deutlich breiter und die Markräume wesentlich schmaler, oft spaltförmig eng (Abb. 13).
Hämopoetisches Zellmark ist nicht vorhanden, die Markräume enthalten teils ein faserarmes, gefäßführendes Mesenchym, teils eine Flüssigkeit oder liegen als optisch leere Räume vor.
Auch hier lassen sich typische O s t e o b l a s t e n nur sehr selten finden, zumeist sind mehr spindelförmige, flache Mesenchymzellen anzutreffen. Osteoblastensäume fehlen.
O s t e o i d ist in Epiphysennähe im Gegensatz zu dem jüngeren Kind nur in geringerer Menge nachweisbar, es liegt oft in Gestalt kleinerer Schollen um die osteoblastenähnlichen Zellen gelagert. Auch innerhalb der sog. Knochenkugeln läßt sich Osteoid in kokardenförmiger Schichtung um die zentrale Zelle erkennen (Abb. 19, 20). In weiter von der Epiphyse entfernteren Teilen der Metaphyse finden sich schmale Osteoidsäume.
C h o n d r o - bzw. O s t e o k l a s t e n sind in der Epiphysenzone und innerhalb der Femurmetaphyse in wechselnder Dichte nachweisbar, insgesamt liegt der Osteoklastengehalt jedoch deutlich unter dem des jüngeren Kindes. Die morphometrische Bestimmung des Osteoklastengehaltes in der Femurmetaphyse ergibt eine mittlere Osteoklastenzahl von 26,2 pro Gesichtsfeld (Okular 8x; Objektiv 45:1). (Tabelle B und graphische Darstellung).
In besonders osteoklastenarmen Arealen liegt der Wert bei 8 und in den besonders osteoklastenreichen Arealen beträgt er 80. Diese besonders osteoklastenreichen Areale treten am histologischen Großflächenschnitt (Abb. 8) deutlich als hellere Zonen hervor; hier sind die Knochenbälkchen stark verschmälert, oft aus dem Verband gelöst und die Markräume entsprechend weit.

Innerhalb der Femurmetaphyse lassen sich zahlreiche kleine, oft isoliert liegende Inseln g e f l e c h t a r t i g e n K n o c h e n s erkennen, welche sich, wie am histologischen Großflächenschnitt sichtbar, zu querverlaufenden

Bändern ausrichten (Abb. 8). Die K o r t i k a l i s der distalen Femurhälfte ist schmal und hebt sich deutlich von der inneren Knochenzone ab. Sie besteht aus weitmaschig angeordneten, schlanken Knochenbälkchen geflechtartigen Aufbaues. In den Markräumen und subperiostal sind zahlreiche kleine Blutungsherde zu sehen, außerdem fällt der hohe Gehalt an Osteoblasten auf. Die Kortikalis der proximalen Femurhälfte erscheint weitaus unregelmäßiger und ist von zahlreichen großen Blutungsherden aufgesplittert (Abb. 8), teilweise ist ihre Kontinuität vollständig aufgehoben; hier reichen Herde atypischer Marmorknochenbälkchen der inneren metaphysären Knochenzone bis an das Periost. In solchen Blutungsherden fallen ein erhöhter Fasergehalt, kleine Inseln eines geflechtartigen Knochens sowie herdförmige Osteoklastenanreicherungen auf. Die Blutungen ragen in die innere Femurmetaphysenzone hinein, in der Übersicht entsteht der Eindruck, daß derartige Blutungsherde gehäuft in Höhe der querverlaufenden "Bänder" lokalisiert sind.

Die F e m u r d i a p h y s e ist gleichfalls wie bei Mehmet A. scharf gegen die metaphysären Knochenzonen abgegrenzt und besteht aus einem geflechtartig aufgebauten, zellreichen Knochen, welcher dem Kortikalisknochen gleicht. Die unregelmäßigen, meist längsgerichteten Knochenbälkchen sind breiter als bei Mehmet A., die Markräume entsprechend enger (Abb. 10). An einigen Stellen ist ein lamellärer Knochenumbau zu erkennen. Knorpelgrundsubstanzreste sind nicht sichtbar. Eine sekundäre Markhöhle fehlt. Innerhalb der Markräume liegt ein faserarmes Mesenchym mit wenigen Osteoklasten und ohne typische Osteoblasten. Eine nennenswerte Hämopoese findet nicht statt, gelegentlich lassen sich kleine Blutungsherde erkennen.

Der Vertikalschnitt durch den W i r b e l k ö r p e r zeigt eine äußere Knorpelzone und einen inneren Knochenkern aus einem Maschenwerk stehengebliebener Knorpelgrundsubstanzreste mit eingelagerten, perlschnurartig

angeordneten Knochenkugeln und angelagerten Knochenschalen und entspricht somit dem Wirbelaufbau des jüngeren Geschwisterkindes. Die Markräume sind hier jedoch deutlich enger und die Zahl der Osteoklasten ist geringer. Auch sind hier keine typischen Osteoblasten sichtbar.
Von seitlich her dringen gemeinsam mit größeren Gefäßen keilförmig periostale, teils geflechtartig, teils lamellär strukturierte Knochenspangen in diese innere Marmorknochenzone hinein und berühren sich im Zentrum. Nur in den Markräumen dieser Anteile, nicht jedoch in der Marmorknochenzone läßt sich hämopoetisches Zellmark nachweisen.
Entlang mehrerer größerer Gefäße, welche die Verknöcherungslinie durchbrechen und radiär zur Wirbelkörpermitte hin ausgerichtet sind, lassen sich schmale Lagen eines geflechtartigen Knochengewebes erkennen.

Die R i p p e n zeigen eine äußere zirkuläre Schicht eines geflechtartigen, periostalen Knochengewebes mit mäßig zahlreichen Osteoklasten, ohne typische Osteoblasten und nur wenigen Blutbildungsherden sowie eine innere Zone eines dichtmaschigen, atypischen Knochengewebes, wie es in der inneren Femurmetaphyse und der inneren Wirbelkörperanteile beschrieben ist. In den engen Markräumen sind relativ wenig Osteoklasten und keine typischen Osteoblasten vorhanden. Auch hier ragen schmale, geflechtartig aufgebaute Knochenspangen der äußeren Ringzone in den zentralen Knochenkern hinein.

Die S c h ä d e l k a l o t t e ist durch einen lamellären Knochenaufbau mit ungeordneten Osteonen und breiten Knochenbälkchen charakterisiert (Abb. 25). Eine Dreischichtung in Lamina externa, Diploe und Lamina interna ist auch histologisch nicht erkennbar. In den engen Markräumen liegt ein faserarmes mesenchymales Gewebe, hämopoetisches Zellmark ist nur gelegentlich anzutreffen.

Osteoklasten und typische Osteoblasten sind nur vereinzelt vorhanden, gelegentlich liegen auch hier die Markräume als optisch leere Räume vor bzw. enthalten Flüssigkeitsansammlungen.

Die enchondral verknöchernde S c h ä d e l b a s i s zeigt einen gleichermaßen charakteristischen, atypischen Knochenaufbau wie die übrigen enchondral verknöchernden Skelettanteile.

Diskussion

Trotz aller vorliegenden morphologischen, klinischen und biochemischen Befunde ist es bisher nicht gelungen, die Pathogenese der Marmorknochenkrankheit und ihre aetiologischen Grundlagen aufzuklären.

Die morphologischen Befunde an den hier beschriebenen beiden Geschwisterkindern zeigen deutlich, daß bei der Marmorknochenkrankheit primär die enchondrale Ossifikation gestört ist, die desmale bzw. kortikale Knochenbildung bei beiden Kindern zunächst regelhaft verläuft, offensichtlich erst in einem späteren Stadium sich auch hier sekundäre Veränderungen ergeben.
Die enchondral gebildeten Knochenzonen beider Kinder zeigen qualitativ gleichartige, atypische, für die Marmorknochenkrankheit charakteristische Knochenstrukturen. Anstelle eines geflechtartig aufgebauten, im späteren Lebensalter lamellär umgebauten, spongiösen Bälkchensystems liegt ein Maschenwerk atypischer Knochenbälkchen vor (Abb. 11 - 17).
Diese lassen im Zentrum stets größere Reste verkalkter, persistierender Knorpelgrundsubstanz erkennen, denen mehr oder weniger breite Spangen einer homogenen Knochenhartsubstanz angelagert sind. Die ehemaligen Knorpelzellinseln werden mit einer färberisch gleichartigen Hartsubstanz ganz oder teilweise ausgefüllt bzw. umgeben und bleiben dann als teils zellhaltige, teils homogene sog. Knochenkugeln innerhalb der Knorpelgrundsubstanzreste liegen. In den angelagerten Hartsubstanzen lassen sich zumeist in lockerer Anordnung liegende, eingeschlossene Zellen erkennen, nur selten liegen diese in aufgereihter Form (Abb. 18).
Ein lamellärer Knochenumbau ist bei beiden Kindern innerhalb des enchondralen Knochengewebes nicht zu erkennen.

Die primäre Störung in der enchondralen Ossifikation wurde bereits von zahlreichen Autoren beschrieben, wobei als wesentlich die unvollständige bzw. fehlende

Resorption und konsekutive Persistenz der Knorpelgrundsubstanz angesehen wurde (BONUCCI 1975, COHEN 1951, van CREVELD 1939/40, DIJKSTRA 1935, ENGFELDT 1960, HÄSSLER 1933, HEIDGER 1936, HEINE 1941, HERTING 1971, LAUBMANN 1936, PINES 1946, REIFFENSTUHL 1953, SCHMIDT 1937 und SOLCIA 1968).
Die gleichzeitig vorhandene Osteoplasie mit Anlagerung der neugebildeten Knochenanteile an die persistierende Knorpelgrundsubstanz stand hierbei außer Zweifel.
Keine Einheitlichkeit gab es jedoch über die Erklärung der in der Aufschließungszone ausbleibenden Knorpelresorption. Diskutiert wurden

(1) eine fehlerhafte chemische Zusammensetzung der Knorpelgrundsubstanz möglicherweise als Folge einer Stoffwechselstörung und hieraus resultierender Unfähigkeit des osteoklastischen Systems, dieses fehlerhafte Substrat abzubauen (HERTING 1971, LOREY und REYE 1922/23, NADOLNY 1924, PEHU 1931, SCHMIDT 1937)

(2) eine primäre Funktionsbeeinträchtigung der Chondroklasten (BONUCCI 1975) oder ein völliges Fehlen der Osteoklasten bzw. Chondroklasten (SCHULZE 1921, UEHLINGER 1949)

(3) eine mangelhafte Vaskularisation bzw. gestörte Kapillarfunktion des aufschließenden Mesenchyms (ENGFELDT 1960, KNEAL 1951, PINES 1946, REIFFENSTUHL 1953)

(4) eine Gleichgewichtsstörung zwischen dem Knochenanbau und dem Knochenabbau (GERSTEL 1937).

Bezüglich der aetiologischen Faktoren, die der Marmorknochenkrankheit zugrunde liegen, sind bisher folgende Theorien aufgezeigt worden:
(1) Stoffwechselstörung

Hierbei wurde überwiegend an eine Störung im Kalziumstoff-

wechsel gedacht (KRAUSPE und MEYER in BÖHNKE 1954, COHEN 1951, DENT 1965, DUX 1972, HARNAPP 1937, HERTING 1971, KOPYLOW 1929, KUDRJAWTZEWA 1930, LOREY und REYE 1922/23, NADOLNY 1924, PEHU 1931, PILGERSTORFER 1967, SCHULZE 1921, SOLCIA 1968, ZETTERSTRÖM 1957), jedoch waren die laborchemischen Befunde uneinheitlich und sind nach McCUNE 1934 eher sekundärer Natur.
Die Erhöhung des Thyreokalzitonins wurde nur bei der Marmorknochenkrankheit der grey-lethel mouse als auslösende Ursache angesehen (WALKER 1966, MURPHY 1972), in einer späteren Arbeit bezeichnete WALKER 1972 jedoch die Kalzitoninerhöhung als sekundäre Erscheinung bei der Osteopetrosis.
Versuche, die Marmorknochenkrankheit mit kalziumarmer Diät zu behandeln, ergaben keine überzeugenden positiven Effekte, allenfalls waren zeitweilig eine Konstanz in der röntgenologisch sichtbaren Knochenverdichtung bzw. eine leichte Strukturaufhellung zu erreichen (DENT 1965, YU 1971). Therapieversuche mit Parathormon (van CREVELD 1939/40, MORROW 1967) hatten keinen Erfolg, ebenfalls schlugen Versuche fehl, mit Gaben von Schilddrüsenhormonen (van CREVELD 1939/40), Ammoniumchlorid (BERNHARDT 1926), Zellulosephosphat (YU 1971, MOE 1969), Nebennierenrindenhormonen oder ACTH (YU 1971, MOE 1969, TURANO 1954) den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

(2) Vitaminmangel

KRAMER 1939 und KOPYLOW 1929 vermuteten als Einzige einen derartigen Mechanismus.

(3) Lues

Diese Theorie wurde lediglich von REICHE 1929 vertreten.

(4) Gefäßstörung

ENGFELDT 1960, KNEAL 1951, PINES 1946 und REIFFENSTUHL 1953 führten die Marmorknochenkrankheit auf eine

Anomalität im Bereich des gefäßversorgenden Systems zurück.

(5) Mesenchymstörung

Die weitaus meisten Autoren vermuteten eine genetisch fixierte mesenchymale Störung im Bereich des knochenbildenden Systems (CLAIRMONT 1924, van CREVELD 1939/40, ENGFELDT 1954, KLEMPERER in PEASE 1931, KRAUS 1925, KUDRJAWTZEWA 1930, McCUNE 1934, PINES 1946, SCHMIDT 1927, SOLCIA 1968, ZAWISCH 1947) oder definieren die Marmorknochenkrankheit als eine Störung der Knochendifferenzierung bzw. Knochenreifung (CLIFTON 1938, DIJKSTRA 1935, DUX 1972, HÄSSLER 1933, McCUNE 1934, SOLCIA 1968, UEHLINGER 1949).

Bei den hier beschriebenen Geschwisterkindern ließen sich klinisch keine Hinweise auf das Vorliegen einer Stoffwechselstörung finden, insbesondere keine Störungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel. Bei dem älteren Kind wurde der Serumkalzitoninspiegel bestimmt und innerhalb der Normgrenzen gefunden. Einen Anhalt für ein Vitaminmangelsyndrom gab es nicht. Die morphologische Untersuchung der endokrinen Organe ergab keine Hinweise auf eine mögliche innersekretorische Störung.
Entzündliche Veränderungen an den Vasa nutritia der Knochen fehlten, das Knochenmark in allen untersuchten Knochen erschien ausreichend vaskularisiert zu sein, auffällig waren lediglich im Bereich der Femores größere, die Epiphysen durchbrechende Gefäße. Diese Gefäße wiesen keine Besonderheiten auf und ließen sich bis in den epiphysären Knorpel verfolgen, wo sie innerhalb größerer Knorpellücken lagen (Abb. 5 - 8). ENGFELDT 1960 sah in diesen perforierenden Gefäßen das morphologische Korrelat für die bisweilen röntgenologisch sichtbaren Längsstreifen, welche jedoch bei diesen Kindern weniger deutlich zu erkennen waren.
Auffällig war ferner, daß im Wirbelkörper des älteren Kindes entlang radiär vom Periost zur Wirbelkörpermitte ausgerichteter größerer Gefäße geflechtartige, dem normalen Knochen entsprechende Knochenstreifen auftraten.

Diese von PINES 1946 beschriebene Beobachtung, daß in der Umgebung größerer Vasa nutritia normale Knochenstrukturen auftreten würden, somit eine Abhängigkeit der Knochenstörung vom Grad der Vaskularisation bestehen würde, ließ sich jedoch in anderen Knochen der hier untersuchten Kinder nicht bestätigen.

Der fehlende Nachweis einer Stoffwechselstörung, eines Vitaminmangelsyndroms, einer Lues und einer hinreichenden Abnormität im gefäßversorgenden System ließen es gerechtfertigt erscheinen, den formalgenetischen Mechanismus, wie PLIESS (in DOERR 1974) formulierte, in einer "aetiologisch nicht geklärten Knochenreifungsstörung zu sehen, welche in einer Unfähigkeit der osteomedullären Aufschließungsblasteme bestehe, in der enchondralen Osteogenese das endostale Corticalisblastem und das Spongiosaosteoblastem herauszudifferenzieren, nicht selten auch in einer Hemmung der medullären Stammzellen". Zytogenetisch liegt eine reversible Hemmung der Reifungsstufe reifer Osteoblast-junger Osteozyt vor (PLIESS in DOERR 1974). Die gleichermaßen gehemmte Differenzierung der medullären Stammzellen wirkt sich in einer graduell unterschiedlichen Störung in der Hämopoese aus.

Bestehen bei beiden Kindern keine Unterschiede im strukturellen Aufbau der enchondral gebildeten Knochenbälkchen, so ergeben sich dennoch Unterschiede in der Quantität des Knochengewebes (Abb. 13, 14): das jüngere Kind zeigt in der Regel schmale Bälkchen mit weiten Zwischenräumen, bei dem älteren Kind sind die Bälkchen zumeist breiter und bilden ein engmaschiges Netzwerk.

Die Entstehung dieses zwischen den Knochenbälkchen erkennbaren Hohlraumsystems ist möglicherweise Folge einer atypischen Aufschließung der Knorpelsäulenzone. Neben der bei der normalen enchondralen Ossifikation üblichen Einsprossung des aufschließenden Mesenchyms zwischen die Zellsäulen gewinnt man den Eindruck, daß an vielen Stellen eine

Degeneration der Chondrone eintritt, so daß zunächst im Zentrum der Knorpelzellsäulen kleine, durch Konfluenz größer werdende Lücken entstehen (Abb. 11, 17). Diese spiegeln durch ihre parallele Anordnung die Wachstumsrichtung des Knorpels wider, lassen sich bis in die diaphysennahe Metaphyse verfolgen und werden sekundär von einem wechselnd zellreichen Mesenchym ausgefüllt oder bleiben als flüssigkeitsgefüllte oder optisch leere Hohlräume erhalten (Abb. 15, 16).

Es erscheint denkbar, daß auch dort eine Aufschließung der Knorpelzellräume durch das Mesenchym erfolgt ist, wo eine direkte räumliche Beziehung zwischen den degenerativ veränderten Chondronen und dem interkartilaginären Mesenchym in den Schnittebenen nicht getroffen ist. Schon in der Knorpeldegenerationszone sieht man nämlich in der Umgebung der Chondrone eine kugelförmige Verdichtung der Zellhofgrenzen, die im Azanpräparat tiefblau und am unentkalkten Präparat in der Masson-Goldner-Trichrom-Färbung teils rötlich, teils kräftig grün angefärbt ist (Abb. 20). Gleichermaßen kräftig grün färben sich die der Knorpelgrundsubstanz angelagerten Hartsubstanzen an, wobei auch hier gelegentlich rötliche, saumartige Niederschläge zu erkennen sind (Abb. 19).

Die färberischen Eigenschaften sprechen dafür, daß es sich bei den schalenförmig bzw. muschelförmig angelagerten Substanzen und den sog. Knochenkugeln um Osteoid handelt, welches zur Metaphyse hin sekundär verkalkt und polarisationsoptisch entsprechende Doppelbrechung zeigt (Abb. 21, 22).

An der Bildung dieser Hartsubstanzen sind Osteoblasten beteiligt, welche jedoch nicht die typische Gestalt zeigen, vielmehr spindelzelligen Charakter haben und meist ungeordnet gelagert sind. Typische Osteoblastensäume fehlen innerhalb der enchondralen Knochen und lassen sich nur gelegentlich im periostalen Knochen nachweisen.

Die Anwesenheit von Osteoid wurde bei der Marmorknochenkrankheit von vielen Autoren bestätigt (KRAUSPE und MEYER in BÖHNKE 1954, BONUCCI 1975, CLIFTON 1938, COHEN 1951, DUX 1972, FERBERT 1973, HEIDGER 1936, LAUTERBURG 1928, SCHMIDT 1927, SCHULZE 1921, WOLF 1932), während NADOLNY 1924 keine osteoiden Säume sah. Die meisten Autoren gehen auf das Vorhandensein oder Fehlen von Osteoid nicht ein. Gleichfalls unterschiedlich sind die Mitteilungen über die Zahl, Anordnung und Gestalt von Osteoblasten (Tabelle A). Während viele Autoren (BONUCCI 1975, COHEN 1951, ENGFELDT 1960, FITCH 1973, HÄSSLER 1933, HARNAPP 1937, HEINE 1941, KNEAL 1951, KOPYLOW 1929, KRAUS 1925, LAUBMANN 1936, LAUTERBURG 1928, NADOLNY 1924, PEASE 1931, PINES 1946, REIFFENSTUHL 1953, SCHMIDT 1907 und 1937, SCHULZE 1921, SOLCIA 1968, SUNDAL 1951, ZAWISCH 1947) das Vorhandensein von Osteoblasten oder osteoblastenähnlichen Zellen beschreiben, wobei besonders bei den Fällen von HEINE 1941 und KOPYLOW 1929 auffällig viele Osteoblasten anzutreffen waren, fehlten in den Berichten von CLIFTON 1938, HEIDGER 1936, KUDRJAWTZEWA 1930 und SCHMIDT 1927 die Osteoblasten vollständig. Tabelle B läßt erkennen, daß Osteoblasten in allen Lebensaltersstufen beobachtet wurden, in der Altersgruppe 0 - 1 Jahr besonders häufig auftraten und in höheren Lebensaltersstufen eher weniger oft beschrieben wurden. Typische Osteoblastensäume sind niemals beobachtet worden, vielfach wird die abnorme, spindelzellige bzw. flache Gestalt der Osteoblasten besonders betont (KRAUS 1925, LAUTERBURG 1928, PINES 1946, SCHULZE 1921, ZAWISCH 1947).

Diese Befunde veranlaßten einzelne Autoren (PEASE 1931, PINES 1946, LAUTERBURG 1928, SCHMIDT 1937) an die Möglichkeit einer Knochenneubildung durch direkte bindegewebig-knöcherne Metaplasie zu denken.

Über die Zahl der im Marmorknochen nachweisbaren Osteoklasten liegen in der Literatur widersprüchliche Angaben vor (Tabelle A).

KRAUSPE und MEYER in BÖHNKE 1954, BONUCCI 1975, CLAIRMONT 1924, CZITOBER 1971, ENGFELDT 1960, FERBERT 1973, GERSTEL 1937, HÄSSLER 1933, HEINE 1941, HERTING 1971, KNEAL 1951, KOPYLOW 1929, KRAMER 1939, KRAUS 1925, KUDRJAWTZEWA 1930, MATERNA 1956, MERZ 1970, NADOLNY1924, PEASE 1931, PINES 1946, SCHMIDT 1907, SOLCIA 1968 und ZAWISCH 1947) erwähnen das Vorhandensein von Osteoklasten in erheblich unterschiedlicher Zahl und Verteilung, wobei besonders in den Fällen von CLAIRMONT 1925, CZITOBER 1971, FERBERT 1973, HERTING 1971, KRAMER 1939, KRAUS 1925, MERZ 1970 und PEASE 1931 eine starke Vermehrung der Osteoklasten auffällig war. Andere Autoren haben keine Osteoklasten gesehen (CLIFTON 1938, HEIDGER 1936, LAUTERBURG 1928, REIFFENSTUHL 1953, SCHMIDT 1907, SCHULZE 1921, SUNDAL 1951, UEHLINGER 1949), auch PLIESS (in DOERR 1974) verneint deren Vorhandensein. Elektronenoptische Untersuchungen von BONUCCI 1975 weisen auf eine mögliche Funktionsminderung der Osteoklasten hin: lichtoptisch normale Osteoklasten zeigen im Elektronenmikroskop teilweise fehlende Bürstensäume, zytoplasmatische Vakuolisierung sowie intramitochondriale Einschlüsse. Die bisher vorliegenden morphologischen Vergleichsuntersuchungen an Geschwisterkindern ergeben gleichermaßen unterschiedliche Befunde:

SUNDAL 1951 sah bei zwei jeweils ca. 5 Monate alt gewordenen Geschwisterkindern im Bereich der periostal gebildeten Knochen keine Osteoklasten, jedoch viele Osteoblasten; über die Zahl der Osteoklasten und -blasten in den enchondralen Knochen werden keine Angaben gemacht. UEHLINGER 1949 hat bei zwei 4 6/12 und 4 3/12 Jahre alt gewordenen Kindern einen vollständigen Mangel an Osteoklasten festgestellt, über die Zahl der Osteoblasten liegen keine Angaben vor. KRAUSPE und MEYER in BÖHNKE 1954 machen ebenfalls keine Angaben über die Osteoblastenzahl, Osteoklasten haben sie nur in herdförmiger Verteilung bei dem 3 Monate alt gewordenen Kind im Bereich der Epiphyse und der Diaphyse in der Umgebung regressiv veränderten Knochens sowie bei dem 10 Monate alt gewordenen Kind im Schädelknochen gesehen.

Es ist offensichtlich, daß bei den hier beschriebenen Kindern ein primärer Osteoklastenmangel nicht vorliegt.

Sowohl im enchondral als auch im desmal oder periostal gebildeten Knochen beider Kinder lassen sich Osteoklasten nachweisen, wobei die Gesamtzahl bei beiden Kindern gegenüber der Norm erhöht ist und im Verhältnis der beiden Kinder zueinander das jüngere erheblich mehr Osteoklasten aufweist als das ältere Geschwisterkind. Die Tabelle B gibt den Osteoklastengehalt/Gesichtsfeld (Okular 8x; Objektiv 45:1) in der Femurmetaphyse wieder: während bei Mehmet die Zahl der Osteoklasten bei 104,8 pro Gesichtsfeld liegt und damit auf ein Vielfaches der Norm gesteigert ist, beträgt der Wert bei Emine nur noch 26,2 pro Gesichtsfeld, liegt damit allerdings immer noch deutlich über dem der Vergleichsknochen. Lediglich in wenigen besonders osteoklastenarmen Arealen findet sich bei Emine ein annähernd normaler Osteoklastengehalt, während innerhalb der als Knochenaufhellungen imponierenden besonders osteoklastenreichen Areale die Zahl der Osteoklasten annähernd der des Mehmet entspricht.
In diesen osteoklastenreichen Zonen, die in weniger deutlicher Form auch bei Mehmet nachweisbar sind, finden sich als Hinweis auf die zumindest teilweise erhalten gebliebene Funktionstüchtigkeit der Osteoklasten deutlich verschmälerte, teilweise hochgradig rarefizierte und aus dem Verband gelöste Knochenbälkchen sowie in Resorption befindliche Knorpelgrundsubstanzreste.

Geht man davon aus, daß bei beiden Geschwisterkindern genetisch gleichartige Voraussetzungen vorliegen, so ergeben sich zwei Deutungsmöglichkeiten für die unterschiedliche Zahl der Osteoklasten:

(1) Beide Kinder repräsentieren unterschiedliche Stadien der Marmorknochenkrankheit. Dies würde voraussetzen, daß am Anfang der Erkrankung ein normaler oder gesteigerter Gehalt an Osteoklasten vorliegt und es im Verlauf der Erkrankung zu einer Erschöpfung des osteoklastischen

Systems käme, wodurch der Krankheitsverlauf entscheidend beeinflußt und das individuelle Schicksal bestimmt werden würde.

(2) Die Befunde sind Ausdruck einer großen intrafamiliären Variabilität, wie sie von OOCCHI 1950 hervorgehoben worden ist.
HANHART 1948 allerdings bestreitet eine solche starke intrafamiliäre Variabilität bei der Marmorknochenkrankheit.

Die erste Deutungsmöglichkeit drängt sich ohne Zweifel bei der Betrachtung der hier erhobenen Befunde auf, würde sie doch erklären, weshalb im späteren Krankheitsverlauf die Knochenbälkchen an Breite zunehmen und damit die Markräume entsprechend eingeengt werden (Abb. 14, 13) und es auch im desmal oder periostal gebildeten Knochengewebe zur fortschreitenden Sklerose kommt, in Knochenstrukturen also, die primär nicht von der Erkrankung betroffen sind und qualitativ durchaus dem normalen Knochen gleichen. Solange die Osteoklasten in ausreichender Zahl vorhanden sind, hält auch die Zunahme der Knochenmasse im desmal gebildeten Schädel und in der Kalotte in physiologischen Grenzen, erst wenn es im späteren Verlauf zu einem Osteoklastenmangel kommt, wird das Gleichgewicht Osteoplasie-Osteoklasie zugunsten der Osteoplasie verschoben und eine zunehmende Eburnisation wäre die Folge. Die Röntgenbilder des Schädels lassen bei Emine mit fortschreitendem Lebensalter eine Verdichtung der enchondralen Schädelknochen und die Verdickung der desmalen Schädelkalotte deutlich werden (Abb. 2, 1); bei Mehmet liegt in der 6. Lebenswoche eine Kalottenverdickung noch nicht vor, lediglich eine Sklerose der Schädelbasisstrukturen ist deutlich (Abb. 3).

Eine Verminderung der Chondro- bzw. Osteoklasten mit fortschreitender Erkrankung würde auch die unterschiedlichen Befunde anderer Autoren verständlich machen, wobei die Differenzen sich aus dem jeweils erfaßten, unterschiedlichen

Stadien der Erkrankung begründen ließen. Dabei dürfte der Zeitpunkt, wann im Einzelfall eine Erschöpfung des osteoklastären Zellsystems eintritt, interfamiliären und individuellen Schwankungen unterliegen.

Die Vermutung, daß mit fortschreitender Erkrankung eine Verminderung der Osteoklasten zu beobachten sei, wurde bereits von KNEAL 1951 ausgesprochen; von HARNAPP 1937 hingegen wurde eine derartige Regelmäßigkeit nicht bemerkt, trotzdem kommt auch er zu dem Schluß, daß die widersprüchlichen Ergebnisse zum Teil durch unterschiedliche Krankheitsstadien zu erklären sein könnten. Die Analyse der in Tabelle A aufgeführten, histologisch untersuchten Fälle ergibt keine eindeutige Verminderung der Osteoklastenzahl mit fortschreitendem Lebensalter, vielmehr scheinen die Befunde unabhängig vom Lebensalter zu sein (Tabelle B). Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß nicht alle Autoren ausdrücklich auf dieses Problem eingegangen sind, exakte Bestimmungen des Osteoklastengehaltes bisher nicht durchgeführt wurden und das untersuchte Knochenmaterial uneinheitlich ist.

Trotz aller nicht geklärten Fragen über die Zahl und Funktionsfähigkeit der Chondro- bzw. Osteoklasten wird deutlich, daß das Schicksal der Erkrankten durch die Fähigkeit des chondro-osteoklastischen Systems wesentlich mitbestimmt wird, den unreifen, enchondralen und den endesmalen Knochen abzubauen, da eine frühzeitige Insuffizienz dieses Systems zwangsläufig frühzeitige klinische Symptome der gesteigerten Knochenapposition - Schädigung der Hirnnerven, Störungen der Hämopoese - zur Folge hätte.
Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß der Schweregrad der hämatologischen Befunde nicht, wie LOREY und REYE 1922/23 vermuteten, allein abhängig von dem Grad der Markraumeinengung ist und auch nicht mit der Schwere der röntgenologisch sichtbaren Sklerose korrespondiert. Vielmehr wird eine primäre Schädigung der Knochenmarkszellen postuliert (BOYKO 1974, van CREVELD 1939/40, HARNAPP 1937, McCUNE 1934, PLIESS in DOERR 1974, ZAWISCH 1947 u.a.).

In einer Reihe von Krankheitsfällen wurde zusätzlich eine gesteigerte Hämolyse als wesentlich für die Schwere der Anämie angesehen (GAMSU 1961, SJÖLIN 1951, ZETTERSTRÖM 1957).

Die bereits von ALBERS-SCHÖNBERG 1904 beschriebenen und bei zahlreichen später veröffentlichten Fällen erwähnten, röntgenologisch sichtbaren Querstreifen sind von den einzelnen Autoren unterschiedlich interpretiert worden. Die Querstreifen wurden als Wachstumszonen (SICK 1914), als Perioden verzögerter Verkalkung (SCHACHENMANN 1948), als Zeichen einer Normalisierung des Krankheitsbildes (DENT 1965), als Streckungsperioden (UEHLINGER 1949), als normale Knochenbildungen im Wachstumsalter (WOLF 1932), als Ausdruck eines abklingenden Krankheitsprozesses (KUDRJAWTZEWA 1930) und mit dem Längenwachstum in Verbindung gebracht (SCHMIDT 1937).

Das ältere der hier beschriebenen Kinder zeigte bereits im 5. Lebensmonat mindestens drei solcher Querstreifen in der distalen Femurmetaphyse und im 12. Lebensmonat mehrere Querstreifen in den distalen Metaphysen von Radius und Ulna (Abb. 4); im späteren Lebensalter wurden keine weiteren Röntgenaufnahmen angefertigt, so daß ein Vergleich der Röntgenbilder mit den autoptisch erhobenen Skelettbefunden nicht möglich war. Bei dem jüngeren Kind ließen sich keine röntgenologischen Querstreifen abgrenzen.

Die morphologischen Untersuchungen, die im Bereich solcher Querstreifen durchgeführt wurden, ergaben keine einheitlichen Befunde. MATERNA 1956 sah in den hellen Querbändern viele Osteoklasten und deutete sie als Ausdruck einer phasenweise gesteigerten Osteoklasie; PINES 1946 beschrieb reife Knochenbildungen mit gefäßreichem Zellmark als Ausdruck einer Remission oder eines Heilungsversuches. ENGFELDT 1960 wertete die unterschiedliche Knochendichte als Zeichen einer intermittierenden Wachstumshemmung und COHEN 1951 sah in ihnen geheilte Knochenfrakturen mit Ausbildung normaler Knochenstrukturen. Folgt man der von PLIESS in DOERR 1974

gegebenen formalgenetischen Erklärung der Marmorknochenkrankheit, so ist es wahrscheinlich, daß die Entstehung der Querbänder Ausdruck der Reversibilität der Differenzierungsstörung ist.

Sowohl bei dem jüngeren als auch bei dem älteren Kind finden sich innerhalb der inneren Zonen der Femurmetaphysen zahlreiche Knocheninseln, welche sich von dem umgebenden, atypischen Marmorknochen deutlich abheben und dem normalen Geflechtknochen ähnlich sind (Abb. 23, 24). Diese Knocheninseln erscheinen keinesfalls wahllos verteilt zu sein, vielmehr ordnen sie sich zu transversalen, bei dem jüngeren Kind auch vertikalen Linien an (Abb. 7, 8). Gelegentlich bestand ein deutlich sichtbarer Übergang in die Kortikalis, wo sich Infraktionen und Trümmerfelder erkennen ließen. In der Nachbarschaft derartiger Knocheninseln sind kleinere und größere Blutungsherde zu erkennen.

Die lineare Anordnung der Geflechtknocheninseln mit umgebenden Blutungsherden und Trümmerzonen sowie die Beziehung zu kortikalen Trümmerfeldzonen und Infraktionen sind, wie COHEN 1951 beschrieb, Hinweise darauf, daß es sich hierbei um geheilte Knochenfrakturen oder Knochenfissuren handelt, wobei von der äußeren Kortikalisschicht und dem Periost osteoblastisch aktive Zellen in die inneren Zonen der Femurmetaphyse eindringen und die Reparation übernehmen. Da diese Zellen dem parossalen Osteoblastem zugehören und nicht der bei der Marmorknochenkrankheit zugrundeliegenden Störung unterliegen, wird verständlich, weshalb im Frakturbereich normale Knochenstrukturen ausgebildet werden, die dann jedoch keinem lamellären und spongiösen Umbau unterzogen werden.

Diese Erklärung gewinnt auch durch die Tatsache an Bedeutung, daß sich der Marmorknochen durch eine gesteigerte Brüchigkeit auszeichnet, welche a) auf den fehlerhaften Knochenaufbau, b) auf eine Hypermineralisation und damit einhergehendem Elastizitätsverlust und c) auf die ungeordnete Bälkchenanord-

nung und unterschiedliche Bälkchenbreite zurückgeführt wird (PINES 1946), KRAMER 1939). Hieraus ergeben sich atypische statische Verhältnisse und eine ungenügende Anpassung an formative Reize während des Knochenwachstums.
Stellvertretend für viele sei der von ALBERS-SCHÖNBERG 1904 und 1907 zweimal und später von REICHE 1929 publizierte Fall genannt, bei dem insgesamt 18 Knochenfrakturen aufgetreten waren, einige davon klinisch symptomenfrei geblieben sind. Aus der mangelnden Anpassungsfähigkeit des wachsenden Knochens resultiert auch die charakteristische Keulenform der langen Röhrenknochen, die bei dem jüngeren Kind erst in angedeuteter Form vorlag und bei dem älteren Geschwisterkind bereits deutlich sichtbar war. Bei ungestörtem Breitenwachstum und gleichzeitiger Persistenz der enchondral gebildeten Knochenstrukturen ergibt sich mit fortschreitendem Längenwachstum eine Verbreiterung der Metaphysen gegenüber dem normalen Knochen, ohne daß eine Modellierung des Knochenschaftes stattfindet (UEHLINGER 1949).

Zusammenfassung

1) Zwei neue Fälle von Marmorknochenkrankheit werden analysiert. Es handelt sich um jeweils 7 Wochen bzw. 18 Monate alt gewordene Geschwisterkinder blutsverwandter türkischer Eltern.

2) Die klinischen, röntgenologischen und durch Sektion gewonnenen pathologisch-anatomischen Befunde werden dargelegt und mit bisher bekannten Literaturergebnissen verglichen.

3) Beide Kinder zeigen innerhalb enchondral verknöchernder Knochenzonen gleichartige, für die Marmorknochenkrankheit charakteristische Knochenstrukturen. Die Knochenbälkchen zeigen im Zentrum stets Reste nicht resorbierter, persistierender Knorpelgrundsubstanz mit an- bzw. eingelagerten, neugebildeten knöchernen Hartsubstanzen.

4) An der Bildung dieser Hartsubstanzen sind atypische, spindelzellige, nicht in Säumen vorliegende Osteoblasten beteiligt. Die Knochenbildung erfolgt über die Vorstufe eines Osteoids.

5) Unterschiede zwischen beiden Kindern ergaben sich in der Breite der Knochenbälkchen und der Zahl vorhandener Osteoklasten: das ältere Kind weist deutlich breitere Knochenbälkchen und enge Markräume, das jüngere Kind schmale Bälkchen und weite Markräume auf.
Der Osteoklastengehalt wird bei beiden Kindern bestimmt; er liegt in der Femurmetaphyse bei beiden Kindern über der Norm, im Vergleich beider Kinder untereinander ergibt sich bei dem jüngeren Kind eine um ein Mehrfaches höhere Osteoklastenzahl.

6) Die unterschiedlichen Befunde werden damit erklärt, daß beide Kinder unterschiedliche Stadien der Marmorknochenkrankheit repräsentieren.

7) Innerhalb der Femurmetaphysen nachweisbare, in Längs- und Querrichtung angeordnete Inseln eines geflechtartigen Knochens werden beschrieben. Anhaltspunkte sprechen dafür, daß es sich um geheilte Frakturlinien handelt.

8) Die Ursache der Marmorknochenkrankheit scheint in einer fehlerhaften Differenzierung des Mesenchyms zu liegen. Ein primärer Chondro- bzw. Osteoklastenmangel liegt nicht vor.

Literaturverzeichnis

ALBERS-SCHÖNBERG, H. — Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung
Ärztlicher Verein Hamburg 9.2.1904
Münch. med. Wschr. 51, 365 (1904)

ALBERS-SCHÖNBERG, H. — Eine bisher nicht beschriebene Allgemeinerkrankung des Skelettes im Röntgenbild
Fortschr. Röntgenstr. 11, 261-263 (1907)

AßMANN, H. — Zur osteosklerotischen Anämie
Schw. Med. Wschr. 65, 293-298 (1935)

BERNHARDT, H. — Ein Beitrag zur Marmorknochenerkrankung (Albers-Schönbergsche Krankheit)
Klin. Wschr. 5, 415-417 (1926)

BERNHARDT, H. — Ein Fall von Marmorknochenerkrankung (Albers-Schönberg) (Milztumor und universelle Osteosklerose)
Münch. med. Wschr. 72, 2127 (1925)

BÖHNKE, H.
LASSRICH, A.
KRAUSPE, C.
MEYER, W. — Marmorknochenkrankheit mit "Rachitis" und Aminoacidurie
Z. Kinderheilk. 75, 365-391 (1954)

BONUCCI, E.
SARTORI, E.
SPINA, M. — Osteopetrosis fetalis
Report on a Case with Special Reference to Ultrastructure
Virchows Arch. path. Anat. 368, 109-121 (1975)

BOYKO, A.
SMYLSKI, P.T. — Osteopetrosis
Report of a Case
J. oral Surg. 32, 859-863 (1974)

CLAIRMONT, P.
SCHINZ, H.R. — Klinische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Beobachtungen zur Marmorknochenerkrankung
Langenbecks Arch. klin. Chir. 132, 347-380 (1924)

CLIFTON, W.M.
FRANK, A.
FREEMAN, S. — Osteopetrosis (Marble Bones)
Amer J. Dis. Child. 56, 1020-1036 (1938)

COCCHI, U.
Sippentafel bei Marmorknochenerkrankung mit dominantem polyphänem Erbgang
Fortschr. Röntgenstr. 73, 77-85 (1950)

COHEN, J.
Osteopetrosis
Case Report, Autopsy Findings and Pathological Interpretation: Failure of Treatment with Vitamin A
J. Bone Jt Surg. 33-A, 923-938 (1951)

CREVELD, S. van
HEYBROEK, N. I.
On Albers-Schönberg's disease (marble bones)
Acta paediat. (Uppsala), 27, 462-494 (1939/1940)

CZITOBER, H.
Die Marmorknochenkrankheit des Erwachsenen
I. Histochemische, polarisationsoptische und mikroradiographische Untersuchungen nach intravitalen Biopsien
Wien. Z. inn. Med. 52, 245-256 (1971)

DENT, C. E.
SMELLIE, J. M.
WATSON, L.
Studies in Osteopetrosis
Arch. Dis. Childh. 40, 7-15 (1965

DIJKSTRA, O. H.
L'Ostéogénèse dans la Maladie des Os marmoréens
Ann. Anat. path. 12, 131-140 (1935)

DUX, E.
PALDY, L.
BILICZKI, F.
BAKACSI, G.
Ein Beitrag zum Verlauf und zur Entstehung der malignen Osteopetrose des Kindesalters
Klin. Pädiat. 184, 282-287 (1972)

ENELL, H.
PEHRSON, M.
Studies on Osteopetrosis
I. Clinical Report of Three Cases with Genetic Considerations
Acta paediat. Scand. 47, 279-287 (1958)

ENGFELDT, B.
ENGSTRÖM, A.
ZETTERSTRÖM, R.
Biophysical Studies on Bone Tissue
III. Osteopetrosis (Marble Bone Disease)
Acta paediat. Scand. 43, 152-162 (1954)

ENGFELDT, B.
FAJERS, C. M.
LODIN, H.
PEHRSON, M.
Studies on Osteopetrosis. III
Roentgenological and Pathologic-anatomical Investigations on Some of the Bone Changes
Acta paediat. Scand. 49, 391-408 (1960)

ENTICKNAP, J. B.
Albers-Schönberg Disease (Marble Bones)
Report of a Case with a Study of the Chemical and Physical Characteristics of the Bone
J. Bone Jt Surg. 36-B, 123-131 (1954)

FERBERT, W.N.
FRIEDRICH, B.
MERZ W. A.
Zur Problematik der Marmorknochenkrankheit
Chirurg 44, 71-73 (1973)

FITCH, N.
CARPENTER, S.
CLAUDE LACHANCE, R.
Prenatal Axonal Dystrophy and Osteopetrosis
Arch. Path. 95, 298-301 (1973)

GAMSU, H.
LORBER, J.
RENDLE-SHORT, J.
Haemolytic Anaemia in Osteopetrosis
A Report of Two Cases
Arch. Dis. Childh. 36, 494-499 (1961)

GERSTEL, G.
Über die infantile Form der Marmorknochenkrankheit auf Grund vollständiger Untersuchung des Knochengerüstes
Frankfurt. Z. Path. 51, 23-42 (1937)

HÄSSLER, E.
KRAUSPE, C.
Beobachtungen über generalisierte Knochenerkrankungen des Kindes
Virchows Arch. path. Anat. 290, 193-236 (1933)

HANHART, E.
Über die Genetik der einfach-rezessiven Formen der Marmorknochenkrankheit und zwei entsprechende Stammbäume aus der Schweiz
Helv. paediat. Acta 3, 113-125 (1948)

HARNAPP, G. O.
Zum Bilde der Marmorknochenkrankheit
Die familiäre, gutartige Form der diffusen Osteosklerose
Mschr. Kinderheilk. 69, 1-46 (1937)

HASENHUTTL, K.
Osteopetrosis
Review of the Literature and Comparative Studies on a Case of Osteopetrosis with Twenty-four Year Follow-up
J. Bone Jt Surg. 44-A, 359-370 (1962)

HEIDGER, P.
Ein Fall von Marmorknochenkrankheit beim Erwachsenen
Beitr. path. Anat. 97, 509-525 (1936)

HEINE, J.
Beitrag zur Marmorknochenkrankheit
Fortschr. Röntgenstr. 64, 121-130 (1941)

HERTING, W.
Über die frühkindliche familiäre Osteopetrosis (Marmorknochenkrankheit Albers Schönberg) Ein Beitrag zur Pathogenese
Beitr. Path. 143, 183-196 (1971)

HINKEL, C. L.
BEILER, D. D.
Osteopetrosis in Adults
Amer. J. Roentgenol. 74, 46-64 (1955)

KING, R.E.
LOVEJOY, J. F. jr.
Familial Osteopetrosis with Coxa Vara
J. Bone Jt Surg. 55-A, 381-385 (1973)

KNEAL, E.
SANTE, L. R.
Osteopetrosis (Marble Bones) Report of a Case with Special Reference to Early Roentgenologic and Pathological Findings
Amer. J. Dis. Child. 81, 693-707 (1951)

KOPYLOW, M. B.
RUNOWA, M. F.
Ein Beitrag zur Kenntnis der Marmorknochenkrankheit
Fortschr. Röntgenstr. 40, 1042-1054 (1929)

KRAMER, B.
HALPERT, B.
Marble Bones
I. Clinicopathologic Observations
Amer. J. Dis. Child. 57, 795-808 (1939)

KRAMER, B.
YUSKA, H.
STEINER, M.
Marble Bones
II. Chemical Analysis of Bone
Amer. J. Dis. Child. 57, 1044-1057 (1939)

KRAUS, J. E.
WALTER, A.
Zur Kenntnis der Albers-Schönbergschen Krankheit
Med. Klin. 21, 19-22 (1925)

KUDRJAWTZEWA, N.
Über Marmorknochenkrankheit
Langenbecks Arch. klin. Chir. 159, 658-687 (1930)

LAUBMANN, W.
Über die Knochenstruktur bei Marmorknochenkrankheit
Virchows Arch. path. Anat. 296, 343-357 (1936)

LAUTERBURG, W.
Beitrag zur Kenntnis der Osteosclerosis fragilis generalisata (Marmorknochenerkrankung-Albers-Schönberg)
Schweiz. Med. Wschr. 27, 677-684 (1928)

LOREY und REYE
Über Marmorknochen (Albers-Schönbergsche Krankheit)
Fortschr. Röntgenstr. 30, 35-43 (1922/23)

MACHACEK, J.
Über die Marmorknochenkrankheit Zusammenstellung der seit 1937 bekanntgewordenen Fälle
Z. Orthop. 92, 255-275 (1959)

MATERNA, A.
Beitrag zur Kenntnis der Knochenveränderungen hauptsächlich des Schädels bei der Marmorknochenkrankheit
Beitr. path. Anat. 116, 396-421 (1956)

McCUNE, D. J.
BRADLEY, C.
Osteopetrosis (Marble Bones) in an Infant
Review of the Literature and Report of a Case
Amer. J. Dis. Child. 48, 949-1000 (1934)

MERZ, W.A.
REUTTER, F.W.
Zur Pathogenese des Marmorknochens bei der adulten Form des Morbus Albers-Schönberg
Helv. med. Acta (Suppl.) 50, 135 (1970)

MOE, P.J.
SKJAEVELAND, A.
Therapeutic Studies in Osteopetrosis
Report of 4 Cases
Acta paediat. Scand 58, 593-600 (1969)

MORROW, G.
BARNESS, L. A.
FOST, A.
RASMUSSEN, H.
Calcium Mobilization in Osteopetrosis
Amer. J. Dis. Child. 114, 161-168 (1967)

MURPHY, H. M.
Calcitoninlike Activity in the Circulation of Osteopetrotic Grey-lethal Mice
J. Endocr. 53, 139-150 (1972)

NADOLNY, G.
Diffuse Osteosklerose im Kindesalter
Jb. Kinderheilk. 105, 212-222 (1924)

PEASE, M. C.
SANCTIS, A. G. de
ALTER, N.M.
Albers-Schoenberg's Disease "Marble Bones"
Arch. Path. 11, 509-513 (1931)

PEHU, M.
POLICARD, A.
DUFOURT, A.
L'Ostéopétrose ou maladie des os marmoréens
Presse méd. 39, 999-1003 (1931)

PILGERSTORFER, W.
Enzymuntersuchungen bei einer Osteopetrose- (Morbus Albers-Schönberg-Sippe
Wien Z. inn. Med. 48, 415-423 (1967)

PINES, B.
LEDERER, M.
Osteopetrosis: Albers-Schönberg Disease (Marbe Bones)
Report of a Case and Morphologic Study
Amer J. Path. 23, 755-781 (1946)

PLIESS, G.
in DOERR, W.
Organpathologie Bd. III
G. Thieme Verlag Stuttgart 1974

REICHE, F.
Zur Kenntnis der Osteosclerosis generalisata fragilis
Münch. med. Wschr. 76, 1078-1080 (1929)

REIFFENSTUHL, G.
Über einen Fall von angeborener Osteosklerose Albers-Schönberg
Beitr. path. Anat. 114, 89-99 (1953)

SCHACHENMANN, G.
Über die früh-infantile, maligne Form der Marmorknochenkrankheit mit einfach-recessivem Erbgang
Helv. paediat. Acta 3, 126-152 (1948)

SCHMIDT, M.B.
Über angeborene Osteosklerose
Verh. dtsch. path. Ges. 11, 288-292 (1907)

SCHMIDT, M. B.
Über osteosklerotische Anämie und Albers-Schönberg'sche Krankheit
Beitr. path. Anat. 77, 158-176 (1927)

SCHMIDT, M.B.
Albers-Schönberg'sche Krankheit
in: Handbuch der Speziellen Pathologie IX, 3, 66-86
Verlag von Julius Springer
Berlin 1937

SCHULZE, F.
Das Wesen des Krankheitsbildes der "Marmorknochen (Albers-Schönberg)"
Langenbecks Arch. klin. Chir. 118, 411-438 (1921)

SEIGMAN, E. L.
KILBY, W.L.
Osteopetrosis
Report of a Case and Review of Recent Literature
Amer. J. Roentgenol. 63, 865-874 (1950)

SICK, J.
Festschrift zur Feier des 25-jährigen Bestehens des Eppendorfer Krankenhauses
L. Voss; Leipzig 1914
Zitat nach SCHULZE, F.

SJÖLIN, S.
Studies on Osteopetrosis
II. Investigations Concerning the Nature of the Anaemia
Acta paediat. Scand. 48, 529-544 (1951)

SOLCIA, E.
RONDINI, G.
CAPELLA, C.
Clinical and pathological observations on a case of newborn osteopetrosis
Helv. paediat. Acta 23, 650-658 (1968)

SUNDAL, A.
Osteopetrosis
Clinical and post-mortem examination of two cases
Acta paediat. Scand. (Suppl.) 83, 83-86 (1951)

TURANO, A. F.
FAGAN, K. A.
CORBO, P.A.
Variations in Clinical Manifestations of Osteopetrosis
J. Pediat. 44, 688-694 (1954)

UEHLINGER, E.
Zur pathologischen Anatomie der früh-infantilen malignen Form der Marmorknochenkrankheit mit einfach rezessivem Erbgang
Helv. paediat. Acta 4, 60-76 (1949)

WALKER, D. G.
Elevated Bone Collagenolytic Activity and Hyperplasia of Parafollicular Light Cells of the Thyreoid Gland in Parathormone-treated Grey-lethal Mice
Z. Zellforsch. 72, 100-124 (1966)

WALKER, D. G.
Osteopetrosis Cured by Temporary Parabiosis
Science 180, 875 (1973)

WEICKER, H.
Zum Erbgang der Marmorknochenkrankheit
Schweiz. med. Wschr. 88, 1019-1020 (1958)

WOLF, C.
Über einen Fall von osteosklerotischer Pseudoleukämie
Beitrag zur Frage der Osteosklerosen
Beitr. path. Anat. 89, 151-182 (1932)

YU, J.S.
OATES, R. K.
WALSH, K. H.
STUCKEY, S. J.
Osteopetrosis
Arch. Dis. Childh. 46, 257-263 (1971)

ZAWISCH, C.
Marble Bone Disease
A Study of Osteogenesis
Arch. Path. 43, 55-75 (1947)

ZETTERSTRÖM, R.
Osteopetrosis (Marble Bone Disease)
Clinical and Pathological Review
Mod. Probl. Pädiat. 3, 488-508 (1957)

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. F. Stein für die Überlassung des Themas und die gewährte Hilfe.
Als besonders hilfreich empfand ich die zahlreichen Anregungen, die mir Herr Dr. med. H.-H. Wegener dankenswerterweise gegeben hat.
Ebenso gilt mein Dank allen anderen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit behilflich waren.

Die Wiedergabe der klinischen Daten erfolgt mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Prof. Dr. med. E. Werner.
Die Röntgenbilder verdanke ich Herrn Dr.med. R. B. Stolowsky.

L e b e n s l a u f

Am 4. 12. 1946 wurde ich als zweites Kind des Drogisten Heinrich Ebel und seiner Ehefrau Hildegard Ebel, geb. Bober in Berlin geboren.
Nach dem Besuch der 12. Grundschule und der 7. OWZ (Tannenberg-Schule) in Berlin-Lichterfelde bestand ich am 1. 3. 1966 die Reifeprüfung.
Im Sommersemester 1966 nahm ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Humanmedizin auf und erhielt nach bestandener ärztlicher Prüfung am 1. 8. 1973 die Approbation als Arzt. Seit dem 7. 9. 1973 bin ich am Pathologischen Institut des Rudolf-Virchow-Krankenhauses als Assistenzarzt tätig und strebe die Anerkennung als Facharzt für Pathologische Anatomie an.